МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

Д-Р ВАЛЕНТИНА СИМЕОНОВА РЕШКОВА, Д. М.

„ КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ И НЕВРОЕНДОКРИННИ ПРОМЕНИ ПРИ ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА ФИБРОМИАЛГИЯ”

ДИСЕРТАЦИЯ

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР НА НАУКИТЕ”
НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ 03. 01. 18 – РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНИ КОНСУЛТАНТИ:

ПРОФ. Д-Р РАШО КОЛЕВ РАШКОВ, Д.М.Н.
ПРОФ. Д-Р ЗДРАВКО КАМЕНОВ, Д.М.Н.
АКАДЕМИК ИВАН ГОСПОДИНОВ МИЛАНОВ, Д.М.Н.

СОФИЯ, 2019 ГОДИНА

Дисертационният труд е написан на 302 стандартни машинописни страници. Текстът съдържа 56 таблици, 72 графики и 7 фигури. Литературната справка включва 206 заглавия – 10 на кирилица и 196 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са направени 7 пълнотекстови публикации, от които 2 са с импакт-фактор, 9 участия в български научни конференции и конгреси, 8 участия в международни научни конференции и конгреси на английски език, 2 проекта «Грант» към Медицински университет, София.

Докторантът е главен асистент в Клиника по Ревматология, УМБАЛ"Св. Иван Рилски" – София.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за представяне пред научно жури от Катедрата по вътрешни болести на Медицински университет – София.

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в отдел „Наука" на Медицински факултет, Медицински университет, София.

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

I. Използвани съкращения 8
II. Въведение 10
III. Изводи от литературния обзор 12
IV. Цел и задачи на работата 14
V. Клиничен материл и методи 16
38. Сравнение на общото здраве (GH) между групите болни и здравите лица
1. 1. Група болни с първична фибромиалгия 21
1. 2. Група болни с вторична фибромиалгия при остеоартроза 22
1. 3. Група болни с вторична фибромиалгия при СЛЕ 23
1. 4. Група болни със СЛЕ без фибромиалгия 24
1. 5. Група здрави лица 25
1. 6. Група болни с фибромиалгия, която участва в изследването на хормоналния статус, функцията на автономната нервна система и клиничната картина 26
1. 7. Група болни с фибромиалгия, която участва в изследването на IL17 27
1. 8. Група болни с първична фибромиалгия, която участва в изследването на тригеминални рефлекси 27
2. Използвани методи 28
2. 1. Анамнеза и преглед на болните 30
2. 2. Измерване на прага на болката в 18 болезнени точки 30
2. 3. Оценка на фибромиалгията по критериите от 2010/2011 година 32
2. 4. Оценка на умората чрез въпросници 34
2.5. Оценка на влиянието на ФМ върху живота на болните с ФМ чрез FIQ 34

2.6. Оценка на качеството на живот на болните с ФМ и здравите лица с SF-36 35
2.7. Оценка на ежедневните дейности с EuroQol - 5D-3L 35
2.8. Оценка на тревожност и депресия с въпросник HADS 35
2.9. Оценка на депресия с въпросник на ZUNG 36
2.10. Оценка на депресия с въпросник на Von Zerssen 36
2.11. Оценка на социалната претовареност 37
2.12. Оценка на общото състояние по VAS скала 37
2.13. Изследване на хормони на щитовидната жлеза, кортизол, естрадиол при група болни с първична фибромиалгия 37
2. 14. Изследване на концентрацията на IL-17 при група болни с фибромиалгия 38
2.15. Оценка на болестната активност на СЛЕ със скалата SLEDAI 38
2. 16. ЕМГ изследване на тригеминални рефлекси при първична ФМ 38
2. 17. Статистически методи 39
VI. Резултати 44
1. Резултати от оценка на броя на болезнените точки в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 44
2. Резултати от оценка на броя на областите с дифузна болка в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 47
3. Резултати от оценката на критерия от 2010/2011 година неосвежаваща почивка в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 51
4. Резултати от оценка на критерия от 2010/2011 година умора в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 55

5. Резултати от оценката на критерия когнитивни нарушения от 2010/2011 година в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 56
6. Резултати от оценката на критерия други симптоми от 2010/2011 година в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 58
7. Резултати от оценката на критерия от 2010/2011 година SS – (Severity Scale) – скала 60
8. Резултати от Polisymptomatic Disstress Score (PSD) 62
9. Резултати от оценката на хроничната умора по MFIS 62
10. Резултати от оценката на влиянието на фибромиалгията върху върху живота на болните с ФМ (FIQ) 66
11. Резултати от оценка на скалата HADS – тревожност 67
12. Резултати от оценка по скалата HADS - депресия 69
13. Резултати от оценката на депресия по скалата на ZUNG и по скалата на Von Zerssen 71
14. Резултати от оценката на визуална аналогова скала за общото състояние 72
15. Резултати от оценка на SLEDAI-2K при болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ 75
16. Резултати от оценка на корелацията на броя на болезнените точки, критериите за диагноза ФМ от 2010/2011 година и клиничните прояви по групи. 76
17. Резултати от връзката между хормоналния статус и функцията на автономната нервна система при болни с фибромиалгия 86
18. Резултати от връзката между наличието на автоимунен тиреоидит и показателя за автономна невропатия при болни с фибромиалгия. 88
19. Резултати от връзката на хормоналния статус и прага на болка при болни с фибромиалгия 91

20. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при фибромиалгия 93
21. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при фибромиалгия 94
22. Резултати от общото състояние на фибромиалгията, оценено по VAS при изследваните жени в менопауза и пременопаузални жени 95
23. Резултати от изследването на връзката между нивата на IL-17, наличието на тиреоиден автоимунитет и прага на болката при пациенти с ФМ 96
24. Резултати от изследване на тригеминални рефлекси при група болни с първична фибромиалгия 98
25. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с хронична умора по MFIS при всички групи болни и здравите 100
26. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с тревожност по HADS при всички групи болни и здравите 101
27. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с депресия по HADS при всички групи болни и здравите 102
28. Резултати от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и депресия по HADS при всички групи болни и здравите лица 103
29. Резултати от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и тревожност по HADS при всички групи болни и здравите лица 104
30. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с общо състояние по VAS при всички групи болни 105

31. Резултати от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с HADS - депресия при всички групи болни и здравите лица 107
32. Резултати от многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при ФМ 108
33. Резултати от многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при ФМ 109
34. Резултати от изследване на качеството на живот при ФМ 111
35. Резултати от сравнение на физическата функция (PF) между групите болни и здравите лица 113
36. Резултати от сравнение на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) между групите болни и здравите лица 114
37. Резултати от сравнение на соматичната болка (BP) между групите болни и здравите лица 38. Резултати от сравнение на общото здраве (GH) между групите болни и здравите лица 116
38. Сравнение на общото здраве (GH) между групите болни и здравите лица
117
39. Резултати от сравнение на социалния живот (SF) между групите болни и здравите лица 119
40. Резултати от сравнение на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) между групите болни и здравите 120
41. Резултати от сравнение на психическото здраве (MH) между групите болни и здравите лица 122
42. Резултати от сравнение на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) между групите болни и здравите лица 123
43. Резултати от сравнение на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) между групите болни и здравите лица 125

Алгоритъм за потвърждаване на диагнозата фибромиалгия 125
Препоръки за подход и лечение при първична и вторична ФМ 128
VII. Обсъждане 133
VIII. Изводи 136
IX. Приноси 139
Публикации, свързани с дисертационния труд 141

I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

На кирилица

АНС - Автономна нервна система

АС – Анкилозиращ спондилит

АТФ – Аденозин-три-фосфат

ФМ – Фибромиалгия

ЕЕГ – Електроенцефалография

ОА - Остеоартроза

ОПЛ - Общопрактикуващ лекар

РА – Ревматоиден полиартрит

СЛЕ – Системел лупус еритематодес

ТТ – Тригерни точки

ЦНС – Централна нервна система

На латиница

ANA – Антинуклеарни антитела

ACR – Американска колегия по ревматология

ACTH – Адренокортикотропен хормон

AVP - Аргинин-вазопресин

BAI - Beck Anxiety Inventory

BDI - Beck Depression Inventiry

Con A - Concanavalin A

CRH - Corticotropin-rilising hormone, кортикотропин-освобождаващ хормон

DST - Дексаметазонов супресионен тест

EBV – Epstein Barr Virus

EULAR – Europeen Ligue Again Rheumatism

FIQ – Fibromyalgia Impact Questionare

FSS – Fatigue Severity Scale

GPI - Generalized Pain Index

IQOLA - International Quality of Life Assessment project

IL-1α - interleukin-1α

IL-1β - interleukin-1β
IL-1Ra – interleukin-1 Receptor antagonist
IL-2 - interleukin 2,
IL-4 - interleukin 4
IL6 - interleukin 6
IL-8 - interleukin 8
IL-10 - interleukin 10
IL-13 - interleukin 13
IL-17 - interleukin 17
MFIS – Modify Fatigue Impact Scale
MOS-Sleep Scale - Medical Outcome Study Sleep Scale
NMDA - N-метил-d-аспартат
PET – Позитронна емисионна томография
PMA - Phorbol myristic acetate
RA - Ревматоиден полиартрит
RDI - Rheumatologic Distress Index
SARI - Serotonin Antagonist et Reuptake Inhibitors
SF-36 - MOS Short Form 36
SLAQ - Systemic lupus Activity Questionare
SLAM - Systemic lupus Activity Measure
SLE - Системен лупус еритематодес
SLEDAI - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC
SNRI – Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors
SpA - Спондилартропатия
SPECT - Фотонна емисионна компютърна томография
SS – Severity Scale
SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
TNF-α - tumor necrosis factor α
TSH – Тиреотропен стимулиращ хормон
WPI - Widespread Pain Index
VAS – Visual Analog Scale

II. ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната мускулно-скелетна болка е една от най-трудните клинични задачи, пред които са изправени лекарите. Тя може да бъде опустошителна за пациентите. Хората се оплакват от мускулни болки още от началото на хилядолетието. През последния век учените търсят връзка между дифузните мускулни болки, невъзстановителния сън и психическото натоварване. През 1990 година са въведени критериите за диагноза на фибромиалгията (ФМ) на Американскиа колеж по ревматология (ACR). През 2010 година Американският колеж по ревматология създава нови критерии за диагноза, модифицирани през 2011 и 2016 година, които не отменят тези от 1990 година. Те създават възможност с отговаряне на въпроси по анамнезата, попълване на въпросници и преглед на болния да се ориентират общопрактикуващите лекари и да бъдат изпратени болните към специалист.

Етиологични причини за ФМ са повишаване на психическото напрежение, стреса и емоционалните фактори сред населението, липсата на работа и лошото финансово обезщетение. Поставянето на правилна и ранна диагноза ФМ е фактор за добър успех от лечението.

Установява се, че част от болните със системни и дегенеративни заболявания имат придружаваща фибромиалгия. Системният лупус еритематодес (СЛЕ) е автоимунна болест с мултиорганно засягане и уврежда стави, кожа, бъбреци, бял дроб, сърце, кръвоносните съдове и мозъка. Честотата на болестта е между 14 и 50 болни на 100 000 население. СЛЕ е причина за по-висока смъртност в сравнение с възпалителните ставни болести. Важна и обективна оценка за активността на болестта е Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), който оценява с определен брой

точки проявите от увредените органи и системи. Наличието на придружаваща фибромиалгия при СЛЕ е изследвано от различни автори и е установена при 20% от болни със СЛЕ. Наличието на ФМ при СЛЕ е с по-висока честота от общата популация.

Остеоартрозата е дегенеративно заболяване, което се съпътства от увреждане на ставния хрущял и междупрешленните дискове. Заболяването протича с болка и ограничена подвижност в засегнатата става или гръбначния стълб, но при около 20 – 30% от болните се придружава от фибромиалгия.

Тези факти са насочили настоящата работа и желание да изследваме дали броят на болезнените точки и болезнените области, качеството на живот, степента на депресия, тревожност, умора и социална претовареност са различни при болните с първична и вторична фибромиалгия. Допълнително сме изследвали функцията на щитовидната жлеза и възпалителни медиатори при част от болните, защото те оказват влияние върху появата и развитието на дифузна болка. Това ще определи лечението при тези пациенти.

III. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРИЯ ОБЗОР

Направеният литературен обзор доказва обособяването на ФМ като самостоятелна болест със своите клинични характеристики и разнообразие на симптомите и протичането. Обосновано е многообразието на етиологичните фактори, клиничните прояви и разнообразие от медикаменти и немедикаментозни методи, използвани за лечение на ФМ. Създадени са нови критерии за диагноза на ФМ, които обхващат всички възможни клинични показатели и оплаквания на болните. През последните 10 години изследователите са насочени към задълбочено изследване на ендокринни фактори и провъзпалителни показатели, които участват в патогенезата на ФМ. Изследването е насочено към придружаваща/вторична фибромиалгия и оценката на участието й при СЛЕ, остеоартроза и възпалителни ставни болести. Особено подчертано е оценяването на качеството на живот и състояние на депресия, тревожност, умора и работоспособност. Търсят се най-добрите медикаментозни и немедикаментозни средства за постигане на добро състояние на болните и вграждането им в работата и поддържане на социалните контакти.

Фибромиалгията е хетерогенно заболяване. Като основен патофизиологичен механизъм се приема нарушението на регулацията на болката, което води до алодиния и хипералгезия.

В световната литература липсват достатъчно клинични наблюдения и проучвания, сравнения между броя на болезнени области и точки, степента на умората, депресията и тревожността, тяхното влияние върху ежедневните дейности при болни с първична и вторична фибромиалгия при СЛЕ и остеоартроза. Няма данни в България за състоянието и степента на засягане на болните със СЛЕ и остеоартроза от ФМ. Няма данни за България от изследването на етиологични фактори за възникването на болестта.

Това предизвика и наложи настоящата разработка към изследване на протичането и характеристиките на болни с първична и вторична фибромиалгия, към проучване на корелациите на болестта с възпалителни и хормонални маркери и сравнението на качеството на живот, депресия, тревожност и професионална натовареност при различни групи болни с ФМ.

IV. ЦЕЛ НА РАБОТАТА

Целта на настоящото клинично изпитване е да се сравнят протичането и характеристиките на болни с първична и вторична фибромиалгия, да се проучат корелациите на болестта с възпалителни и хормонални маркери, с качеството на живот, депресия, тревожност и професионална натовареност при различни групи болни, сравнени с контролна група здрави лица.

ЗАДАЧИ:

I. Да се сравнят протичането и характеристиките на групи болни с първична и вторична ФМ при СЛЕ и остеоартроза, спрямо контролна група здрави лица.

1. Да се анализират клиничните прояви на първичната спрямо вторичната фибромиалгия.
2. Да се сравнят клиничните прояви – хронична болка, умора, ежедневни дейности, самообслужване, подвижност, депресия, тревожност, социална претовареност и да се оцени връзката между тях при болни с първична и вторична ФМ (СЛЕ и остеоартроза), спрямо контролна група здрави лица.
3. Да се оцени качеството на живот при болни с първична и вторична ФМ при СЛЕ и остеоартроза, сравнени с контролна група здрави лица.

II. Да се анализират хормоналните промени при фибромиалгия.

4. Да се оцени тиреоидния статус и честотата на тиреоидната патология при болни с първична фибромиалгия.
5. Да се установи концентрацията на серумния кортизол и нейната корелация при болни с и без автоимунен тиреоидит и първична фибромиалгия.
6. Да се оцени връзката на автономната невропатия при болни с различен тиреоиден статус и първична фибромиалгия.

7. Да се оцени връзката между естрадиол, кортизол, АСТН и автономната невропатия при болни с първична фибромиалгия
8. Да се оцени връзката между клиничните прояви и хормоналните промени при първична ФМ
9. Да се оцени връзката между качеството на живот чрез обобщените показатели на физическо и психическо здраве и хормоналните промени при ФМ
III. Корелации с маркери на възпалението
10. Да се сравнят нивата на някои възпалителни маркери (интерлевкин-17) при болни с първична фибромиалгия и здрави контроли.
11. Да се анализира връзката между наличието на тиреоиден автоимунитет и нивата на възпалителните маркери – интерлевкин-17 при болни с първична фибромиалгия и здрави лица.
IV. Да се изготви алгоритъм за подход при първична и вторична фибромиалгия, въз основа на клиничните характеристики при изследванити болни в България.
V. Да се изготвят препоръки за диагноза и лечение при първична и вторична фибромиалгия.

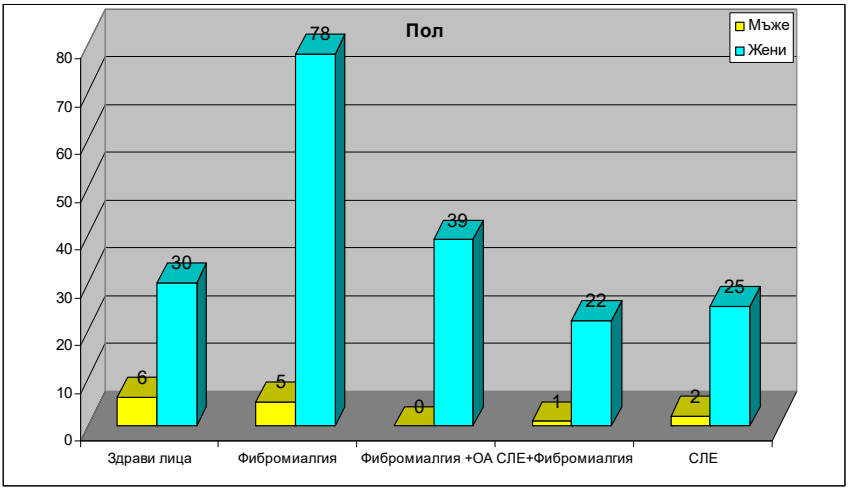
V. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.
1.КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ:

Настоящото проучване е проспективно и е извършено в Клиника по Ревматология на УМБАЛ «Св. Иван Рилски» и Медицински център «Фокус 5» за периода септември 2013 – септември 2017 година. Изследвани се амбулаторно и стационарно болни. Те са разделени в 4 групи и 1 контролна група здрави лица.

Направи се анамнестично проучване на протичането на заболяването:

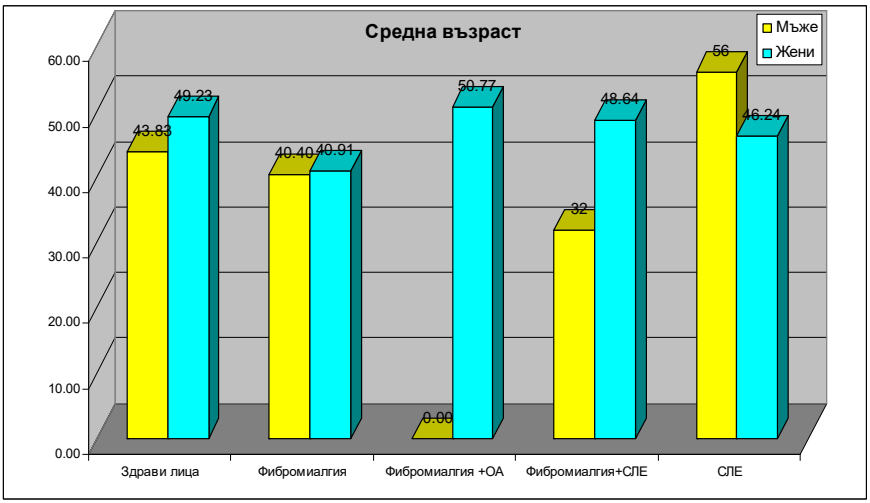
- разпределение по пол,
- средна възраст на болните,
- възраст на поява на първите симптоми,
- продължителност на заболяването,
- образование на болните,
- възможни етиологични фактори за възникването на заболяването.

Разпределението по пол на всички болни, сравнени със здрави лица, е представено на граф. 1. Във всички групи преобладават жените, сравнени с мъжете със статистически достоверна разлика ($p<0,05$).



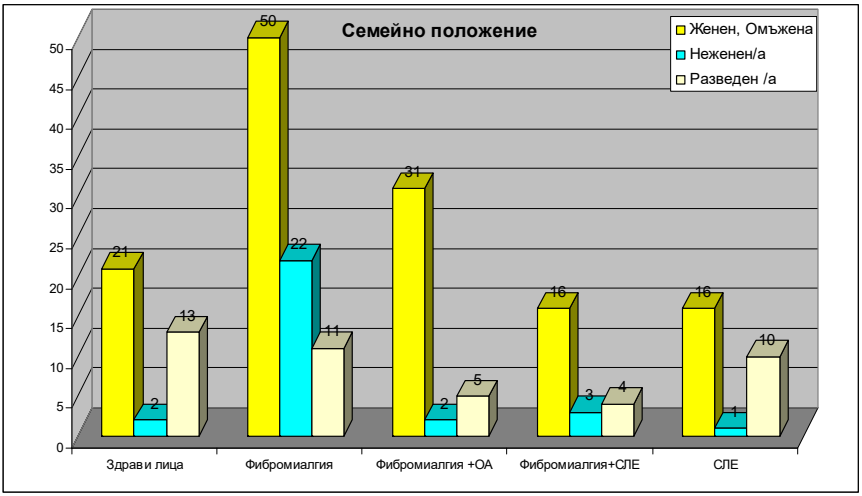
Граф. 1. Разпределение на болните по пол от всички групи и здравите лица

Разпределението по средна възраст на болните от всички групи и здравите лица е представено на граф. 2.



Граф. 2. Разпределение по средна възраст на болните от всички групи и здравите лица (p<0,05 за ОА спрямо другите групи, p>0,05 между всички останали групи).

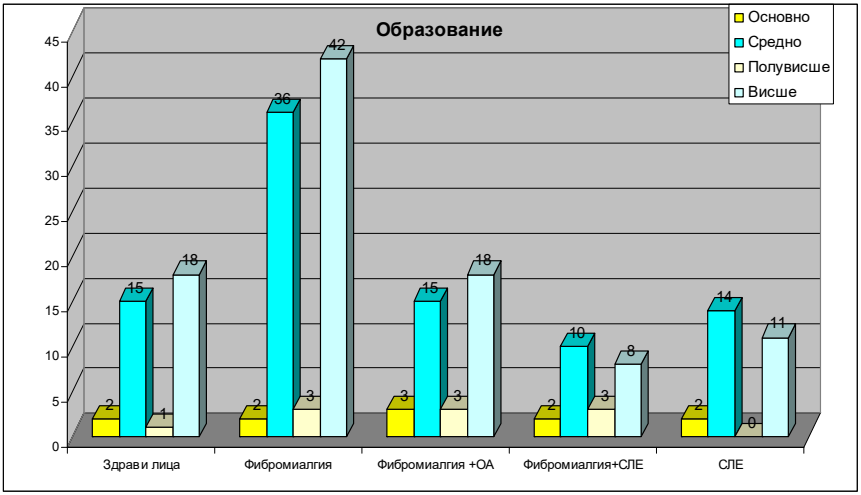
Разпределението по семейно положение на болните и здравите лица е представено на граф. 3 (p>0,05).



Граф. 3. Разпределението по семейно положение на болните и здравите лица

С достоверна разлика е броят на болните – женен/омъжена спрямо несемейни и разведени лица (p>0,05). Семейни са 50 (60,2%) болни с първична фибромиалгия, 31 (81,6%) болни с вторична фибромиалгия при остеоартроза, 16 (69,6%) болни с вторична фибромиалгия при СЛЕ, 16 (59,3%) болни със СЛЕ и 21 (58,3%) здрави лица. Несемейни са 22 (26,5%) болни с първична фибромиалгия, 2 (5,2%) болни с вторична фибромиалгия при остеоартроза, 3 (13%) болни с вторична фибромиалгия при СЛЕ, 1 (3,7%) болни със СЛЕ и 2 (5,6%) здрави лица. Разведени са 11 (13,3%) болни с първична фибромиалгия, 5 (13,2%) болни с вторична фибромиалгия при остеоартроза, 4 (17,4%) болни с вторична фибромиалгия при СЛЕ, 10 (37%) болни със СЛЕ и 13 (36,1%) здрави лица.

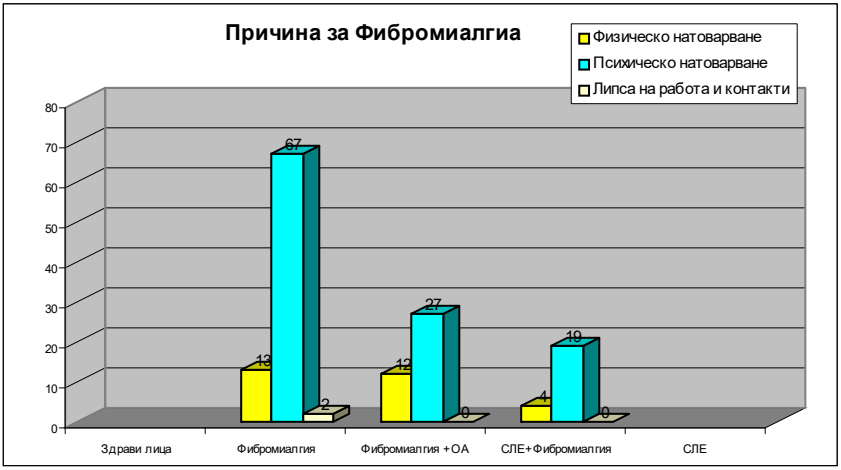
Разпределението на болните и здравите лица по образование е представено на граф. 4 (p>0,05).



Граф. 4. Образование на болните от терапевтични групи и здравите лица.

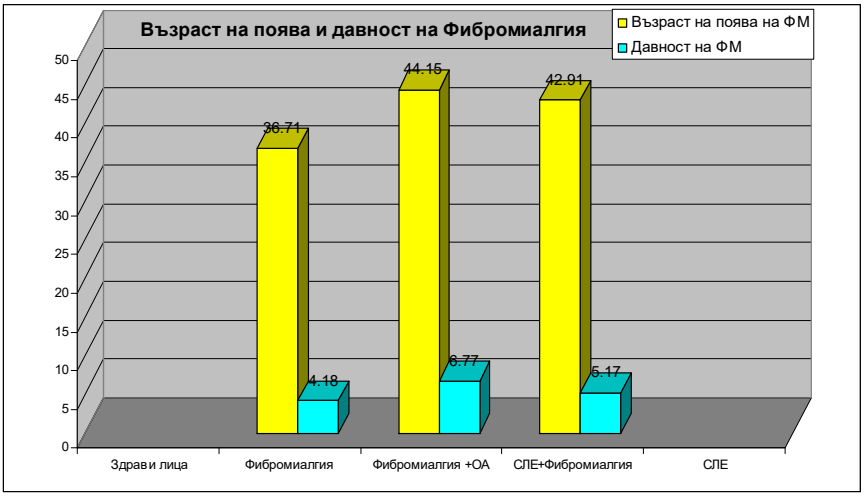
Няма статистически достоверна разлика между болните от отделните групи (фибромиалгия, фибромиалгия+ОА, фибромиалгия+СЛЕ, СЛЕ) и здравите лица по демографски характеристики ($p<0,05$ за ОА спрямо другите групи) и разпределение по образование ($p>0,05$).

Разпределението на болните по етиологични причини за ФМ е с достоверна разлика ($p<0,05$) между отделните причини, но няма достоверна разлика в групите болни ($p>0,05$). Резултатите са представени на граф. 5. Физическото натоварване е изтъкнато като причина за ФМ от 13 болни с първична фибромиалгия, от 12 – с вторична фибромиалгия при остеоартроза, от 4 – с вторична фибромиалгия при СЛЕ, общо 29 болни. Водеща причина е психическото натоварване и е посочено от 68 болни с първична фибромиалгия, от 27 – с вторична фибромиалгия при остеоартроза, от 19 – с вторична фибромиалгия при СЛЕ; общо 113 болни. Липсата на работа е посочен като причина за ФМ само при 2 болни с първична фибромиалгия (граф. 5).



Граф. 5. Разпределение на болните по етиологични причини за ФМ от всички групи

На граф. 6 е представена средната възраст и давността на поява на фибромиалгия в трите групи болни с ФМ. Давността на поява на ФМ в групата болни с първична ФМ е 4,18 години, на болните с ФМ+ОА е 6,77 години, на болните със СЛЕ+ФМ е 5,17 години. Най-ниска е средната възраст на поява на фибромиалгия на болните с първична ФМ – 36,71 години със статистически достоверна разлика ($p<0,05$) спрямо болните с ОА+ФМ и СЛЕ+ФМ, в групата с ОА+ФМ – 44,15 години, в групата със СЛЕ+ФМ е 42,01 години.



Граф. 6. Възраст на поява и давност на ФМ

1. 1. Група болни с първична фибромиалгия

Характеристиките на болните от тази група са представени на табл. 1. Продължителността на болестта е от 1 до 20 години. Възрастта на поява на ФМ варира от 20 до 64 години (табл. 1).

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	83
Брой / % жени	78; 94%
Брой/ % мъже	5; 6%
Възраст (год.), средна± SD (стандартно отклонение) ранг	40,68±11,15
Продължителност на ФМ	4,2±3,2
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	36,53±10,32

Табл. 1. Демографски характеристики на болните с първична фибромиалгия

Най-честата причина за развитие на ФМ според болните са психологически проблеми, последвано от физическо натоварване и липса на работа. В тази група са най-много болните, които изтъкват психическото натоварване като етиологична причина за ФМ (табл. 2). По тази етиологична причина в групата разликата е сигнификантна, сравнена с другите причини ($p<0,05$).

Причина за ФМ	Честота	Процент
Психическо натоварване	68	81,9
Физическо натоварване	13	15,7
Липса на работа	2	2,4
Общо	83	100

Табл. 2. Етиологични причини за ФМ при болните с първична фибромиалгия

1.2. Група болни с вторична фибромиалгия при остеоартроза

Болните с остеоартроза са оценени в момента на прегледа със спондилартроза и/или гонартроза без сериозни ограничения във функционалния капацитет по представени рентгенографии и ревматологичен преглед. Демографски характеристики на болните от тази група са представени на табл. 3. Продължителността на болестта е от 1 до 26 години. Възрастта на поява на ФМ варира от 20 до 65 години Те не се различават статистически сигнификантно от характеристиките на останалите терапевтични групи ($p>0,05$).

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	39
Брой / % жени	39; 100%
Брой/ % мъже	0; 0%
Възраст (год.), средна ± SD (стандартно отклонение) ранг	50,77±10,73
Продължителност на ФМ	7±4,9
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	43,2±10,0

Табл. 3. Демографски характеристики на болните с вторична фибромиалгия при остеоартроза

Разпределението според причините за развитие на ФМ в групата е представено табл. 4. На първо място са психологическите проблеми, последвани от физическо натоварване и липса на работа.

Причина за ФМ	Честота	Процент
Психическо натоварване	27	69,2
Физическо натоварване	12	30,8
Липса на работа	0	0
Общо	37	100

Табл. 4. Етиологични причини за ФМ при болните с вторична фибромиалгия при остеоартроза

1. 3. Група болни с вторична фибромиалгия при СЛЕ

Демографските характеристики на болните от тази група са представени на табл. 8. Продължителността на болестта е от 1 до 12 години. Възрастта на поява на ФМ варира от 22 до 55 години (табл. 5).

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	23
Брой / % жени	22; 95,7%
Брой/ % мъже	1; 4,3%
Възраст (год.), mean± SD (стандартно отклонение) ранг	47,9 ±8,86
Продължителност на ФМ	5,17±3,38
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	42,9±7,58

Табл. 5. Демографски характеристики на болните с вторична фибромиалгия при СЛЕ

Етиологичните причини са представени на табл. 6. Като основна причина за развитие на ФМ - психологически проблеми и стрес съобщават 19 болни, 4 болни изтъкват физическото натоварване, никой не посочва липса на работа.

Етиологични причини	Честота	Процент
Психическо натоварване	19	82,6
Физическо натоварване	4	17,4
Липса на работа	0	0
Общо	23	100

Табл. 6. Етиологични причини за ФМ при болните с вторична фибромиалгия при СЛЕ

1. 4. Група болни със СЛЕ без фибромиалгия

Демографски характеристики на болните от тази група са представени на табл. 7.

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	27
Брой / % жени	25; 92,6%
Брой/ % мъже	2; 7,4%
Възраст (год.), mean± SD (стандартно отклонение) ранг	46,96±11,7

Табл. 7. Демографски характеристики на болните със СЛЕ без фибромиалгия

Демографските характеристики не се различават съществено от тези на болните с фибромиалгия (p>0,05).

Образованието на болните със СЛЕ без фибромиалгия е представено на табл. 8.

Образование	Честота	Процент
Основно	2	7,4
Средно	14	51,85
Висше	11	40,75
Общо	27	100

Табл. 8. Образование на болните със СЛЕ без фибромиалгия

1. 5. Група здрави лица

Демографски характеристики на здравите лица са представени на табл. 9.

Демографски характеристики	Стойности
Брой	36
Брой / % жени	30; 83,3%
Брой/ % мъже	6; 16,7%
Възраст (год.), mean± SD (стандартно отклонение) ранг	46,53±9,9

Табл. 9. Демографски характеристики на здравите лица

Демографските характеристики не се различават съществено от тези на болните с фибромиалгия (p>0,05).

Образованието на здравите лица е представено на табл. 10.

Образование	Честота	Процент
Основно	2	5,5
Средно	15	41,7
Полувисше	1	2,8
Висше	18	50
Общо	36	51,85

Табл. 10. Образование на здравите лица

В група болни с първична фибромиалгия е направено изследване на хормони на щитовидната жлеза и кортизол, автономна дисфункция и връзка с фибромиалгията. Включени са 41 жени на средна възраст 46.1±10.5 години. От тях 23 жени са във възрастовата граница 43-49 години. От болните 53,5% (23) са жени в менопауза, нито една от тях не приема хормонално-заместителна терапия. При 18 жени давността на фибромиалгията е в диапазон 6-9 години, при 15 жени – между 2-5 години, при 4 – между 10-13 години, при 2 жени – до 1 години и по 1 жена в диапазон 18-21 г и повече от 21 години. Разпределението по образование показва, че най-много жени са със средно образование – 24 (59%), последвани от жените с висше образование – 13 (32%). Като причина за фибромиалгия 21 жени (51%) посочват психическото натоварване и стрес, 19 жени (46%) посочват физическото натоварване, само 1 жена – липсата на работа. От участващите 30 жени (73%) са омъжени.

1.6. Група болни с първична фибромиалгия, която участва в изследването на хормоналния статус, функцията на автономната нервна система и клиничната картина - 41 болни с ФМ, на средна

възраст 46,1±10,5 години, диагностицирани въз основа на критериите на Американския колеж по ревматология 1990 и 2010/2011 г. Най-много са болните във възрастта 29-35 години, когато се появява ФМ – те са 17 болни, последвани от възрастовата група 36-42 години – 9 болни.

Най-много са болните с основно образование – 59%, последвани от жените с висше образование – 13 (32%). Като причина за фибромиалгия 21 жени (51%) посочват психическото натоварване и стрес, 19 жени (46%) посочват физическото натоварване, само 1 жена – липсата на работа. От участващите 30 жени (73%) са омъжени, 7 са неомъжени (17%), 4 са разведени (10%).

1.7. Група болни с фибромиалгия, която участва в изследването на IL17

В изследването участват 43 жени с първична фибромиалгия на средна възраст 46,1±10,5 години. От тях 23 жени са във възрастовата граница 43-49 години. Двадесет и три жени (53,5%) са в менопауза, нито една от тях не приема хормонално-заместителна терапия.

1.8. Група болни с първична фибромиалгия, която участва в изследването на тригеминални рефлекси.

Двадесет здрави доброволци (5 жени и 15 мъже, средна възраст 32,02 ± 6,6 години) са използвани за сравнение при мигателен, масетерен-инхибиторен, а 32 здрави доброволци (17 жени и 15 мъже, средна възраст 36,5 ±12,2 години) са използвани за тригемино-цервикален рефлекс (набрана с помощта на проф. Ишпекова, ЕМГ лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна”).

Изследвани са 50 болни (36 жени и 14 мъже, на средна възраст 42,02 ± 13,39 години) с хронично тензионно главоболие (ХТГ). Главоболието е двустранно (при 21 болни) или двустранно с преобладаваща страна (при 29 болни).

Изследвани са 10 болни (10 жени, на средна възраст 48,33 ± 13,07 години) с първична фибромиалгия и 14 болни (11 жени и 3 мъже, на средна възраст 45,5 ± 14,9 години) с лека и умерена степен на депресия по скалата на Zung.

Пациенти с хронично тензионно главоболие и придружаващ депресивен синдром са изключени от наблюдението с цел да се предотврати евентуална коморбидност, която да компрометира неврофизиологичните резултати.

2. Използвани методи

Използваните методи за оценка на болните и здравите лица са представени в табл. 11.

2. 1. Анамнеза и преглед на болните/ здравите лица.
2. 2. Измерване на прага на болката в 18 болезнени точки – - среден праг на болка - брой болезнени точки
2. 3. Оценка на фибромиалгията по критериите от 2010 година хронична дифузна болка в 19 области от човешкото тяло умора когнитивни симптоми други симптоми сума на оценката от умора, неосвежаваща почивка, когнитивни и други симптоми
2. 4. Оценка на умората чрез въпросници
- FSS - Fatigue Severity Scale
- MFIS - Modified Fatigue Impact Scale
2.5. Оценка на влиянието на фибромиалгията върху живота на болните с ФМ
- FIQ – физикална част
- FIQ – общи симптоми
- FIQ – социална част
2.6. Оценка на качеството на живот на болните с ФМ и здравите лица с SF-36
2.7. Оценка на ежедневните дейности с EuroQol - 5D-3L
2.8. Оценка на тревожност и депресия с въпросник HADS
2.9. Оценка на депресия с въпросник на ZUNG
2.10. Оценка на депресия с въпросник на Von Zerssen
2.11. Оценка на социалната претовареност
2.12. Оценка на общото състояние по VAS скала
2.13. Изследване на хормони на щитовидната жлеза, кортизол, естрадиол при група болни с първична фибромиалгия
2.14. Изследване на концентрацията на IL-17 при група болни с първична фибромиалгия
2.15. Оценка на болестната активност на СЛЕ със скалата SLEDAI.
2.16. ЕМГ изследване на тригеминални рефлекси при част от болните с първична ФМ
2.17. Статистически методи

Табл. 11. Методи за изследване на болните с ФМ и здравите лица

2. 1. Анамнеза и преглед на болните.

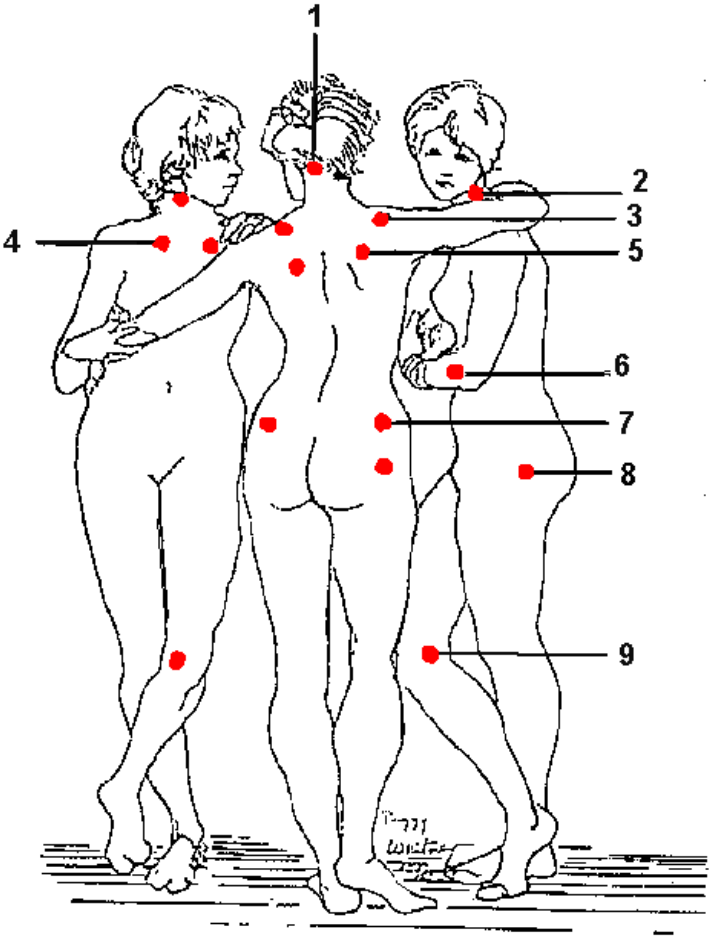
При анамнезата на болния се обърна специално внимание на давността на ФМ, началото на възникване на заболяването, наличието на етиологични фактори за възникване на ФМ, социалната заетост, семейно положение и образованието на болния. Болните със СЛЕ са разпитани за клиничните прояви на болестта, оценена е активността на болестта в момента на прегледа със скалата SLEDAI. Болните с остеоартроза са разпитани за наличието на болка в коленни и тазобедрени стави, гръбначен стълб. По време на прегледа се оцени, че фибромиалгията е водеща и наличието на остеоартроза е доказана с рентгенографии на коленни стави и/или гръбначен стълб. Направи се пълен ревматологичен преглед при всички болни за оценка на клиничната активност на остеоартрозата и СЛЕ.

2. 2. Измерване на прага на болката в 11 от 18 болезнени точки.

Измери се прага на болка във всички болезнени точки с долориметрия в kg/cm2 с долориметър на Fisher. Оцени се с точна цифра стойността на прага на болката и се установи броя на болезнените точки. Единственият обективен метод за оценка на болката се извършва с долориметър на Fisher. Той представлява уред за измерване на налягането в болезнените точки в kg/cm2 с накрайник с площ 1cm2, производител Wagner instruments, USA. Скалата на уреда е до 10 kg. Натискът се упражнява с налягане 1 kg/cm2 за секунда. Болният отбелязва момента, в който натискът прерастне в усещане за болка (фиг. 1).

Фиг. 1. Долориметър на Fisher.

1. Occiput (оксипитална област) - двустранно в инсерциите на mm. suboccipital;
2. Low cervical (шиен отдел C5-C7) - двустранно в областта на пространството на processi trasversii на ниво C5-C7;
3. Supraspinatus (мускулус супраспинатус) - двустранно по медиалния ръб на spina scapulae
4. Second rib (втора костохондрална става) - двустранно, на втора косто-хондрална става, от латералната част на ставата;
5. Trapezius (трапецовиден мускул) - двустранно
6. Lateral epicondyle (епикондил на лакетна става) - двустранно, на 2 см дистално от епикондила;
7. Gluteal (глутеус) - двустранно;
8. Greater trochanter (голям трохантер) - двустранно, върху задната част на трохантерната проминенция;
9. Knee (коляно) - двустранно, по медиалната повърхност, проксимално от ставната линия (Фиг. 2).



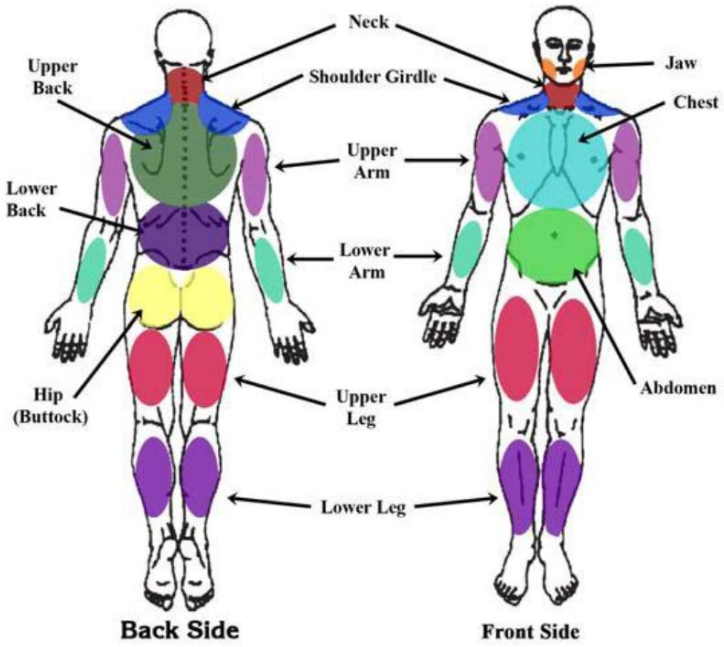
Фиг. 2. Болезнени точки при фибромиалгия (представени върху „Трите грации" на Renoire)

2. 3. Оценка на фибромиалгията по критериите от 2010/2011 година чрез въпроси към болния

- дифузна/ широко разпространена болка в 7 или повече от 19 региона от човешкото тяло през последната седмица (фиг. 3):

- Shoulder Girdle (раменен пояс, ляво / раменен пояс, дясно)

- Upper Arm (горна част на ръката, лява / горна част на ръката, дясна)
- Lower Arm (долна част на ръката, лява / долна част на ръката, дясна)
- Hip (Buttock) (бедро, ханш, ляво / бедро, ханш, дясно)
- Upper Leg (горна част на крака, ляво / горна част на крака, дясно)
- - Lower Leg (подбедрица, лява / подбедрица, дясна)
- Jaw (лява челюст / дясна челюст)
- Chest (гръдна кош/ област)
- Abdomen (корем)
- Nech (шийна област)
- Upper back (горна част на гърба)
- Lower back (долна част на гърба)
- умора
- неосвежаваща почивка
- когнитивни симптоми
- други симптоми
- сума на оценката от умора, неосвежаваща почивка, когнитивни и други симптоми



Фиг. 3. Области с дифузна/ широко разпространена болка

2.4. Оценка на умората.

Умората се оцени по скала за умора (FSS - Fatigue Severity Scale) и модифицирана скала за умора (MFIS - Modified Fatigue Impact Scale). Модифицираната скала за умора се състои от физикална, когнитивна и психосоциална подскала. Зададени са 21 въпроси, оценявани с точки от болните. Тези въпроси служат за оценка на промяната във физическата активност, когнитивните функции и социалните контакти.

2.5. Оценка на влиянието на фибромиалгията върху живота на болните с ФМ чрез въпросник FIQ.

Включва въпроси за самостоятелен отговор. Измерва физическата функция на болните, състоянието на работа на болните – отсъствие от работа, трудност при работата, депресия,

тревожност, болка, скованост, умора, благополучие през изминалата седмица. Разработеният въпросник се опитва да улови общият спектър от проблеми и да насочи към същността и лечението на ФМ. Версията от 2009 г включва 21 въпроса, разделение в 3 подскали – физическа функция – 9 въпроса, общо състояние – 2 въпроса, други симптоми – 10 въпроса.

2.6. Оценка на качеството на живот на болните с ФМ и здравите лица с SF-36

SF-36 е въпросник за оценка на качеството на живот, физическата и психическа функция. Оценката от 0 до 100% показва, че 0% е най-лошото здраве, а 100% е най-доброто здраве. В такъв случай по-високите стойности на скалата съответстват на по-добро качество на живот.

2.7. Оценка на ежедневните дейности с EuroQol - 5D-3L Той е въпросник за изследване на здравното състояние. Отговаря се на въпроси, свързани с подвижност, самообслужване, обичайни ежедневни дейности, болка/дискомфорт, тревожност/ депресия.

2.8. Оценка на тревожност и депресия с въпросник HADS

HADS (Snaith & Zigmond, 1994) е самооценъчен въпросник, развит за определяне на тревожни и депресивни състояния. Той е развит за прилагане в непсихиатрични организации и не отчита симптомите, от които могат да страдат само хората с психично заболяване, като физическа болка и загуба на тегло. Пациентите са помолени да изберат един отговор от четири, предложени за всеки въпрос. Те трябва да отговорят спонтанно и да получат инструкции да не мислят прекалено дълго за отговорите си. Точките на всеки отговор са дадени в дясната колонка. Въпросите с нечетни номера (1, 3, 5, 7, 9, 11 и 13) са свързани с тревожността, а въпросите с четни номера (2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14) са свързани с депресията. Оценяване: събират се отделно точките на „Т“-тата (въпросите за

тревожност и отделно точките на „Д“-тата (въпросите за депресия). Нормите за нивото на тревожност и депресия са:
0-7 – нормално, 8-10 – слабо изразен, 11-14 – средно изразен, 15-21 – сериозно изразен.

2.9. Оценка на депресия с въпросник на ZUNG

Тестът е разработка на У. Зунг. Служи за откриване и количествена оценка на депресивни състояния и за динамично проследяване на изменението им. Твърденията изразяват симптоми, преживявания, оплаквания от депресивно естество. Задачата на изследваните е да се определи честотата на проявлението на съответния феномен през последните 7 дни. Това става по скалата:

(1). Никога или много рядко
(2). Понякога
(3). Често
(4). Винаги или много често

2.10. Оценка на депресия с въпросник на Von Zerssen

Скалата включва двойки прилагателни, които означават противоположни състояния. Необходимо е да се отбележи с хикс (X) в кутийката вдясно прилагателното, което най-добре отговаря на сегашно състояние на пациента. Не трябва да се мисли дълго. Избира се онова прилагателно от двойката, което в по-голяма степен или по-често може да се отнесете към човека през последната една седмица (по-скоро едното или по-скоро другото; кое от тях е доминиращо или преобладава напоследък).

Резултати: От 0 до 6 точки – вашето състояние може да се квалифицира като хипертимия, т.е. необичайно приповдигнато настроение и свръхактивност. Това състояние (особено когато не е провокирано от позитивно събитие с голяма значимост за индивида или когато е прекалено продължително) понякога може да създава

проблеми на индивида и на околните и да се развие до състояние с клинична значимост.

От 7 до 16 точки – състоянието ви може да се квалифицира като нормотимия, т.е. нормално настроение и активност (или отсътвие на депресия).

От 17 до 26 точки – състоянието ви може да се квалифицира като състояние на загриженост с развиване на депресивна реакция. Обикновено такова състояние предизвикват негативни събития в ежедневието, които често се обозначават като „ежедневен стрес“.

От 27 до 41 точки – вашето състояние може да се определи като „невротична депресия“, т.е. невроза с депресивен облик. Препоръчително е да се обърнете за консултация със специалист за по-детайлна оценка на състоянието ви.

От 42 до 56 точки – имате изразена депресия и в този случай настоятелно се препоръчва специализирана помощ.

2. 11. Оценка на социалната претовареност.

2. 12. Оценка на общото състояние по VAS скала.

Използва се 10 мм скала за оценка на степента на болката. Началото на скалата е 0 мм и отговаря на най-добро състояние, 100 мм или 10 см отговаря на най-лошо състояние.

2. 13. Изследване на хормони на щитовидната жлеза, кортизол, естрадиол при група болни с първична фибромиалгия

2. 13. 1. Изследване на концентрацията на TSH, TSH-R Ab, ACTH, Estradiol, Cortisol при болни с първична фибромиалгия и здрави контроли. Използвани са китове за изследване на серум на Roche Diagnostics, за изследване на cortisol се използва серум и урина. Изследването е направено по проект „Грант 2015” на Медицински университет-София.

2. 13. 2. Ехографско изследване на щитовидната жлеза с апарат при група болни с първична фибромиалгия. Оценени са размерите на

щитовидната жлеза, наличие на дифузни и огнищни промени. Всички ехографски прегледи са проведени от един изследовател.

2. 13. 3. Изследване на автономната нервна система с помощта на апарат CARDIOSYS EXTRA, който дава възможност за мониторинг и запис на 12-канално ЕКГ с последващ спектрален анализ (вариабилност на сърдечната честота, вариабилност на QT-интервала, QT-дисперсия), както и за провеждане на тестовете на Ewing, изследващи сърдечно-съдовата автономна нервна функция при болни с първична фибромиалгия и здрави контроли:

2. 14. Изследване на концентрацията на IL-17 при група болни с първична фибромиалгия/ ФМ+ОА.

Изследването е направено по проект „Грант 2016" на Медицински университет-София.

2.15. Оценка на болестната активност на СЛЕ със скалата SLEDAI

Изследвани са СУЕ, С-реактивен протеин, фибриноген, пълна кръвна картина, биохимични изследвания, имунология - АНА-скриниг, двойноверижнаДНК при болните със СЛЕ.

2. 16. ЕМГ изследване на тригеминални рефлекси при част от болните с първична ФМ

Мигателният рефлекс е предизвикан чрез повърхностни електроди, разположени на разстояние 2 cm около изхода на n. supraorbitalis на повърхността на черепа и електростимулация с продължителност на стимула 0,5 ms. Десет последователни стимула са подавани от страната с преобладаваща болка или от дясната страна при двустранно хронично тензионно главоболие и от дясната страна при здравите контроли, при болните с фибромиалгия и депресия. Отвеждано е с повърхностни електроди двустранно по срединната линия на долния клепач и на гърба на носа. За предотвратяване на хабитуацията отделните стимули са подавани през интервали най-малко 40 sec. Полученият сигнал е

амплифициран, ректифициран и усреднен. Параметрите латенция (ms) и площ (mV*ms) на R1 и R2 са отчетени при интензитет 1,5 пъти рефлексния праг.

Масетерният инхибиторен рефлекс е отведен от m. masseter двустранно с повърхностни електроди, като пациентите са инструктирани да стискат зъбите си колкото е възможно най-силно до достигане на пълен интерферентен електромиографски патерн. Електростимулация с продължителност на стимула 0,2 ms се извърши с повърхностен електрод върху commissura labialis. Интензитетът на стимула е 2,5 пъти над рефлексния праг. Латентното време и продължителността на супресорните периоди са измервани от пресечната точка на ректифицирания и усреднен сигнал и линията, показваща 80% от основната активност. Оценени са следните параметри - латенция и продължителност на двата супресорни периода в ms. Тригемино-цервикалния рефлекс е отвеждан двустранно от m. sternocleidomastoideus в покой с повърхностни електроди, поставени на 3 см разстояние по дължината на мускула. Електростимулация с продължителност 0,2 ms е прилагана последователно двустранно върху n. supraorbitalis. Интензитетът на стимулация е 1,5 пъти над рефлексния праг, възприемано от изследваните като силно, но не болезнено усещане (около 40-60 mA). Оценени са следните параметри - латенция (ms), продължителност (ms), площ (mV*ms) и амплитуда пик-до-пик (mV).

2. 17. Статистически методи

Статистическата обработка на данните се извърши чрез софтуерната статистическа програма SPSS-13.0. Използвани са посочените по-долу методи на медицинската статистика.

2. 17. 1. Дескриптивна статистика - определяне показателите за средно равнище.

Извършен е описателен анализ по един или няколко признака, като обобщаващи показатели – относителен дял/ брой (N), средна аритметична стойност (Mean), медиана, мода. Проведен е диагностичен анализ, за да се оценят определени зависимости между променливи, които са признаци на измервания на силни скали Тествани са многомерни връзки и са анализирани с помощта на изградени множествени линейни модели.

17. 2. Дескриптивна статистика - определяне показателите за разсейване:

- Стандартно отклонение на средната аритметична стойност (SD),
- Стандартна грешка на средната аритметична стойност (SE),
- 95% Доверителен интервал за средната аритметична стойност (95%CI), Минимум, Максимум.

Дескриптивната статистика е използвана за описание на демографските показатели на болните и здравите – пол, възраст, средна възраст, възраст при начало на оплакванията от ФМ; причините за развитие на ФМ.

2. 17. 3. Тест за наличие на разлика в средните величини, сравняване на средни величини.

Извършен е анализ на разликата в средните величини, като статистическата значимост на проявените разлики са тествани с помощта на модели за тестване на средна разлика (Еднофакторен вариационен анализ ANOVA). Резултатите от тези модели са засичани с приложени непараметрични методи, като целта е да се елиминира евентуално влияние от неспазване на изискванията на ANOVA моделите и в същото време да се използва максимално силен, параметричен статистически метод. Резултатите съвпадат за всички случаи. Този метод е използван за сравняване на параметрични средни величини на изследваните клинични показатели при болните – болка, умора, депресия, тревожност, подвижност, самообслужване. Използван е в резултатите за анализ

на изследваните тригеминални рефлекси, тиреодния статус на болните с ФМ.

Paired Sample T–Test е използван за получаване на резултатите от сравнението. Прагът на болка е кодиран като 1 при стойност <4 kg/cm2 и като 0 при стойност >4 kg/cm2. Прагът на болка се усреднява за всяка болезнена точка (Mean) и са изчислени SD, SE, 95% CI.

Проведени са тестове за проверка на разлика в изчислени емпирични относителни дялове, χ-квадрат анализ за тестване на зависимости между променливи, базирани на слаби скали на измерване. Направените изводи са потвърдени с алтернативни оценки на емпиричните нива на значимост, които не зависят от традиционните, базиращи се на приблизителни нива на значимост.

2. 17. 4. Определяне на зависимости – обикновена линейна регресия и корелация

Търси се обикновенна линейна регресия и корелация между средните аритметични стойности на показателите - проверка на еднаквост на вариациите в средните величини по групи пациенти.

Корелационният анализ е използван за получаване на резултатите от всички анализи, които определят дали има статистическа или нестатистическа зависимост между отделните клинични показатели при групите болни - болка, умора, депресия, тревожност, подвижност, самообслужване, влияние на ФМ върху ежедневните дейности, общо състояние на болните оценени с VAS.

Използван е корелационен коефициент на Pearson при 95% доверителен интервал. Изчислена е значимостта – означена със звездичка за всеки корелационен коефициент на Pearson *p<0,05, **p<0,001. За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се

приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Съответните оценки за значимостта на определена емпирична характеристика на гореописаните тестове се сравнява с тази гранична стойност от 0,05. Ако тя е по-малка от 0,05, тествания ефект се приема за статистически значим, ако е по-голяма от 0,05, тествания ефект се приема за статистически незначим. Корелационните коефициенти на Pearson предполагат, че разпределението и при двете изследвани променливи е нормално. Корелационните коефициенти на Spearmen е подходящ, когато горното изискване е нарушено. Корелационният коефициент може да се движи в рамките от -1 до 1 и показва силата и посоката на връзката. Значимостта показва, че има достатъчно данни да се каже, че се коефициентите се различават от нула и могат да се интерпретират.

2. 17. 5. Непараметрични методи – Man-Whitley U, Kruskal-Wallis или Wilcoxon.

Като гранична стойност за равнището на значимост се приема $p<0,05$, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

2. 17. 6. Регресионен анализ – използва се за анализ на връзка между показателите на качеството на живот и допълнителни лабораторни изследвания. Като независими променливи (фактори) са използвани лабораторните изследвания, а като резултат са съответните показатели на качеството на живот, т.е. има 10 различни модела. Моделите характеризират способността на съответните фактори да описват (или предсказват) резулатите за изследваните променливи за качество на живот. Резултатите от проведените регресионни модели показват, че лабораторните показатели от хормоналното изследване не могат да се потвърдят като силни предсказващи фактори, които имат връзка с качеството на живот. Това е така, както за обобщените показатели за физическото здраве, както и за по-детайлните показатели от

качеството на живот, за много от които не може да се докаже силна връзка.

2.17.7. Общи линеарни модели – търсят се връзки на много фактори, коя от тях ще даде по-голяма тежест на присъствие в модела.

VII. РЕЗУЛТАТИ:

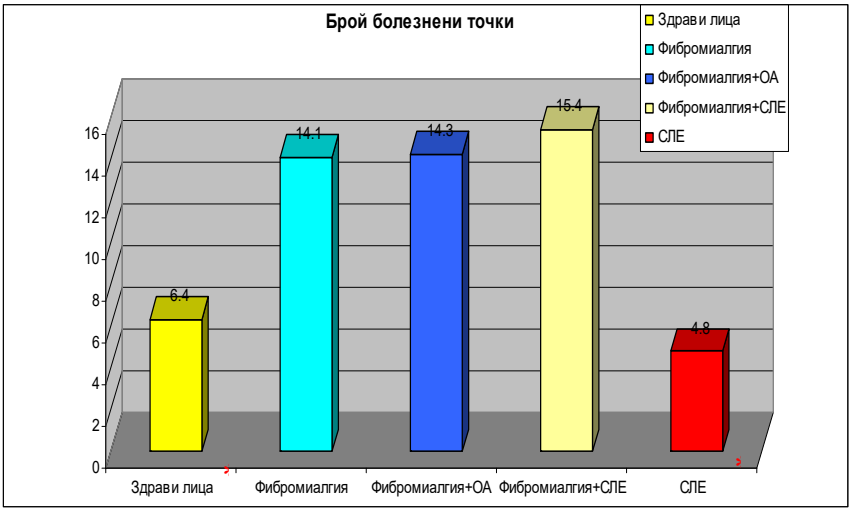
1. Резултати от оценка на броя на болезнените точки в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ

Използвани са дескриптивни описателни анализи, като се използват средни стойности, стандартно отклонение, средна стандартна грешка при 95% доверителен интервал.

За оценка на тази зависимост се използва Paired Samples Test. Средна е стойността на прага на болката в определената болезнена точка за всички пациенти от групата. Тази разлика има стандартно отклонение, средна стандартна грешка при 95% доверителен интервал.

Средната стойност на броя на болезнени точки при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 7. Най-голям среден брой болезнени точки имат болните с ФМ+СЛЕ – 15,4, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 15,4±1,9, мин. 14,61, максимум 16,26 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,4); следвани от групата с ФМ+ОА – 14,3 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 14,3±2,1, мин. 13,58, максимум 14,93 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,33). Болните с първична ФМ има среден брой болезнени точки 14,1 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 14,1±1,88, мин. 13,67, максимум 14,49 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,21). Здравите имат 6,4 броя болезнени точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 6,4±3,79, мин. 5,06, максимум 7,7 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,65). Болните със СЛЕ имат 4,8 болезнени точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение

4,8±2,4, мин. 4,03, максимум 5,97 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,47). (граф. 7).



*Граф. 7. Брой болезнени точки при групите болни и здрави контроли в момента на поставяне на диагнозата (*p<0,05 за болните с ФМ спрямо здравите лица и пациентите със СЛЕ)*

В контролната група здрави, средната стойност на броя на болезнените точки е 6,4, при болните със СЛЕ без ФМ средният брой на болезнените точки е 4,8. Статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности на броя на болезнените точки в контролната група и болните със СЛЕ, сравнени с броя на болезнените точки в групите с ФМ – първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ. На табл. 12 са посочени статистически достоверната разлика в броя на болезнените точки p<0,05 между отделните групи. По броя на болезнените точки се различават с достоверна разлика групата на първичната фибромиалгия с болните с ФМ+СЛЕ и между ФМ+СЛЕ и ФМ+ОА.

Средният брой болезнени точки е важен показател за поставяне на диагнозата. Той може да се използват в практиката за

сравняване на болните и за проследяване на ефекта при избора на подходящо средство за лечение на ФМ.

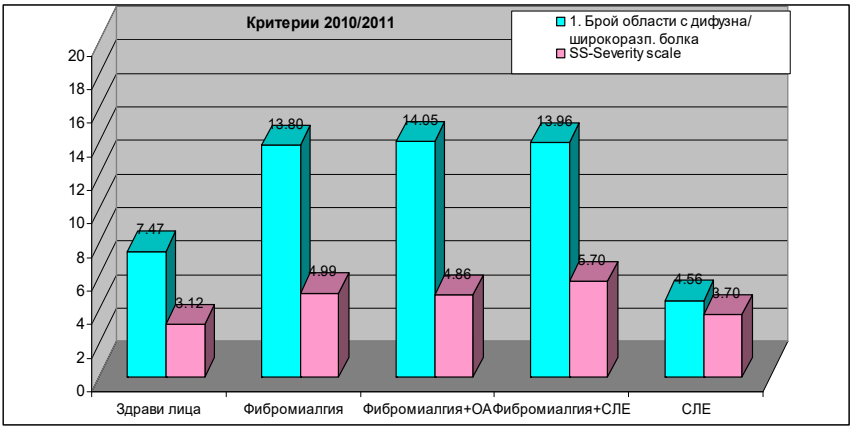
Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000
	5 СЛЕ	0,6126
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0000
	3 ФМ+ОА	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0460
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,2430
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,0460
	3 ФМ+ОА	0,2430
	5 СЛЕ	0,0000
СЛЕ	1 Здрави	0,6126
	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000

Табл. 12. Статистически сигнификантна разлика в броя на болезнените точки p<0,05 между отделните групи.

2. Резултати от оценка на броя на областите с дифузна болка в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ

На графика 8 е представено, че достоверна разлика по критериите за поставяне на диагноза ФМ от 2010/2011 година се наблюдава между всички групи болни и групата здрави контроли и СЛЕ (*p<0,05)

Средната стойност на броя области с дифузна/широко разпространена болка при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 8. Най-голям среден брой области с дифузна/ широко разпространена болка имат болните с ФМ+ОА – 14,05, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 14,05±2,75, мин. 13,15, максимум 15,17 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,49); следвани от групата с ФМ+СЛЕ – 13,96 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 13,96±1,8, мин. 13,18, максимум 14,73 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,37).



*Граф. 8. Критерии за диагноза от 2010/2011 година – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ (*p<0,05)*

Болните с първична ФМ има среден брой области с дифузна болка/ широко разпространена 13,8 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 13,8±2,1, мин. 13,34, максимум 14,25 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,23). Здравите имат 7,47 броя области с дифузна/ широко разпространена болка (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 7,47±3,57, мин. 6,08, максимум 8,57 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,61). Болните със СЛЕ 4,56 броя области с дифузна/ широко разпространена болка (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,56±1,63, мин. 3,91, максимум 5,2 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,31) (граф. 8).

По критерия брой на области с дифузна/широко разпространена болка от 2010/2011 година статистически значима разлика $p<0,05$ има в средните аритметични стойности в контролната група, сравнени с броя на областите с хронична дифузна болка във всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ, включително и СЛЕ.

На табл. 13 са посочени статистически достоверната разлика в броя на областите с дифузна/ широко разпространена болка $p<0,05$ между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000
	5 СЛЕ	0,0020
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,9991
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,9991
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	1,0000
	3 ФМ+ОА	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
СЛЕ	1 Здрави	0,0020
	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000

Табл. 13. Статистически сигнификантна разлика в броя на областите с дифузна/ широко разпространена болка p<0,05 между отделните групи.

3. Резултати от оценката на критерия от 2010/2011 година неосвежаваща почивка в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ

Средната стойност на неосвежаваща почивка при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 9. Най-голяма средна стойност на тази сума имат болните с ФМ+СЛЕ – 1,87, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,87±0,55, мин. 1,63, максимум 2,11 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11); следвани от групата с първична ФМ – 1,75 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,75±0,6, мин. 1,62, максимум 1,88 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Болните с ФМ+ОА имат сумата от критериите за ФМ от 2010 година 1,74 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,74±0,68, мин. 1,52, максимум 1,96 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11). Здравите имат 1,25 точки за неосвежаваща почивка (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,25±0,57, мин. 1,06, максимум 1,46 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,1). Болните със СЛЕ имат 1,15 точки за неосвежаваща почивка (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,15±0,36, мин. 1,0, максимум 1,29 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,07) (граф. 9).

По критерия за ФМ от 2010/2011 година неосвежаваща почивка статистически значима разлика $p<0,05$ има в средните аритметични стойности на здравите и болните със СЛЕ, сравнени с всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ. Несигнификантна разлика е между групите на здравите и СЛЕ, а също и между болните от всички групи с ФМ - първична ФМ, ОА+ФМ, СЛЕ+ФМ. Следователно като критерий неосвежаващата почивка има диагностична стойност в групите с ФМ и не е силно изразена в групата на здравите и СЛЕ. На табл. 14 са посочени статистически

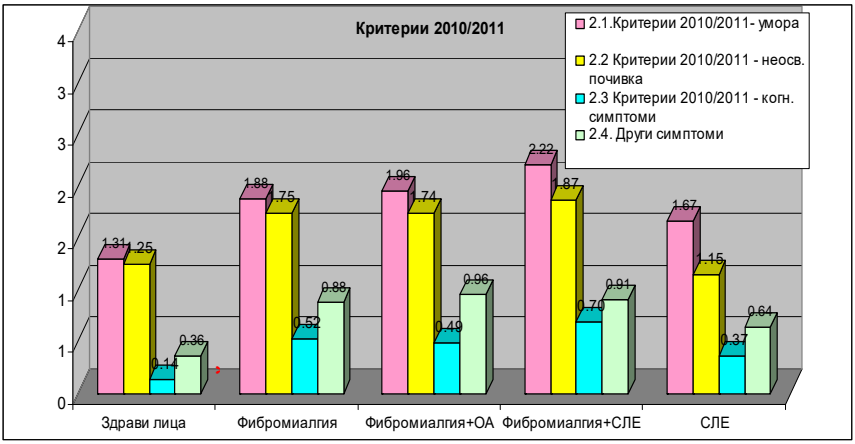
достоверната разлика за неосвежаващата почивка p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0012
	3 ФМ+ОА	0,0157
	4 ФМ+СЛЕ	0,0020
	5 СЛЕ	0,9829
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0012
	3 ФМ+ОА	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,9883
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0157
	2 Фибромиалгия	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,9962
	5 СЛЕ	0,0002
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0020
	2 Фибромиалгия	0,9883
	3 ФМ+ОА	0,9962
	5 СЛЕ	0,0000
СЛЕ	1 Здрави	0,9829
	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0002
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000

Табл. 14. Статистически сигнификантна разлика на неосвежаващата почивка p<0,05 между отделните групи.

Следователно този критерий е достатъчно значим за да участва в поставянето на диагноза ФМ.

4. Резултати от оценка на критерия от 2010/2011 година умора в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ



*Граф. 9. Критерии за диагноза от 2010/2011 година – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ (*p<0,05)*

Средната стойност на умората (оценява се от 1 до 3 точки) при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 10. Най-голям брой точки за умора се установява при болните с ФМ+СЛЕ – 2,22, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 2,22±0,52, мин. 1,99, максимум 2,44 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11); следвани от групата с ФМ+ОА – 1,96 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,96±0,5, мин. 1,99, максимум 2,33 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,09). Болните с първична ФМ имат умора със средна стойност 1,88 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,88±0,56, мин. 1,78, максимум 2,03 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Здравите имат 1,31 точки за умора (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,31±0,51, мин. 1,28,

максимум 1,66 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,09). Болните със СЛЕ имат 1,67 точки за умора (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,67±0,55, мин. 1,45, максимум 1,89 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11) (граф. 9).

По критерия умора за диагноза ФМ от 2010/2011 статистически значима разлика $p<0,05$ има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите във всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ, включително и СЛЕ.

Болните със СЛЕ са с по-добри статистически значими показатели за критерия умора от групата с ФМ+СЛЕ. Няма значима разлика по критерия умора между трите групи с фибромиалгия. На табл. 15 са посочени статистически достоверната разлика в броя на областите с хронична дифузна болка $p<0,05$ между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000
	5 СЛЕ	0,0020
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,9991
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,9991
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	1,0000
	3 ФМ+ОА	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
СЛЕ	1 Здрави	0,0020
	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000

Табл. 15. Статистически сигнификантна разлика в точките за критерия за диагноза ФМ умора от 2010/2011 година p<0,05 между отделните групи.

5. Резултати от оценката на критерия когнитивни нарушения от 2010/2011 година в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ

Средната стойност на когнитивните нарушения при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 9. Най-голяма средна стойност имат болните с ФМ+СЛЕ – 0,7, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,7±0,7, мин. 0,39, максимум 1,0 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,15); следвани от групата с първична ФМ – 0,52 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,52±0,61, мин. 0,4, максимум 0,66 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Болните с ФМ+ОА имат когнитивни нарушения за ФМ от 2010 година (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,49±0,5, мин. 0,3, максимум 0,62 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,08). Здравите имат 0,14 точки за когнитивни нарушения (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,14±0,4, мин. 0,02, максимум 0,27 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Болните със СЛЕ имат 0,37 точки за когнитивни нарушения (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,37±0,63, мин. 0,12, максимум 0,62 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,12) (граф. 9).

По критерия за ФМ когнитивни нарушения от 2010/2011 година статистически значима разлика $p<0,05$ има в средните аритметични стойности на здравите сравнени с всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0006
	3 ФМ+ОА	0,0284
	4 ФМ+СЛЕ	0,0168
	5 СЛЕ	0,6823
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0006
	3 ФМ+ОА	0,9993
	4 ФМ+СЛЕ	0,9763
	5 СЛЕ	0,9473
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0284
	2 Фибромиалгия	0,9993
	4 ФМ+СЛЕ	0,8460
	5 СЛЕ	0,9995
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0168
	2 Фибромиалгия	0,9763
	3 ФМ+ОА	0,8460
	5 СЛЕ	0,6275
СЛЕ	1 Здрави	0,6823
	2 Фибромиалгия	0,9473
	3 ФМ+ОА	0,9995
	4 ФМ+СЛЕ	0,6275

Табл.16. Статистически сигнификантна разлика за когнитивни нарушения p<0,05 между отделните групи.

Несигнификантна разлика е между групите на здравите и СЛЕ, а също и между болните от всички групи с ФМ - първична ФМ, ОА+ФМ, СЛЕ+ФМ. Следователно като критерий конгитивните нарушения има диагностична стойност в групите с ФМ и не е силно изразена в групата на здравите и СЛЕ. На табл. 16 са

посочени статистически достоверната разлика за когнитивни нарушения p<0,05 между отделните групи. Следователно този критерий е достатъчно значим за да участва в поставянето на диагноза ФМ.

6. Резултати от оценката на критерия други симптоми от 2010/2011 година в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ

Средната стойност на другите симптоми при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 9. Най-голяма средна стойност имат болните с ФМ+ОА – 0,96, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,96±1,18, мин. 0,5 9, максимум 1,36 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,19); следвани от групата с ФМ+СЛЕ – 0,91 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,91±0,51, мин. 0,59, максимум 1,14 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,19). Болните с първична ФМ имат други симптоми за ФМ 0,88 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,88±0,53, мин. 0,76, максимум 0,99 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Здравите имат 0,38 точки за други симптоми 0,38 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,38±0,55, мин. 0,18, максимум 0,57 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,13). Болните със СЛЕ имат 0,64 точки за други симптоми (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,64±0,69, мин. 0,32, максимум 0,87 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,13) (граф. 9).

По критерия други симптоми за ФМ от 2010/2011 година статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности на здравите сравнени с всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ. Несигнификантна разлика е между групите на здравите и СЛЕ, а също и между болните от всички

групи с ФМ - първична ФМ, ОА+ФМ, СЛЕ+ФМ. Следователно като критерий други симптоми има диагностична стойност в групите с ФМ и не е силно изразена в групата на здравите и СЛЕ. На табл. 17 са посочени статистически достоверната разлика за други симптоми p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0008
	3 ФМ+ОА	0,0006
	4 ФМ+СЛЕ	0,0069
	5 СЛЕ	0,2585
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0008
	3 ФМ+ОА	0,4981
	4 ФМ+СЛЕ	0,8435
	5 СЛЕ	0,0735
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0006
	2 Фибромиалгия	0,4981
	4 ФМ+СЛЕ	0,7463
	5 СЛЕ	0,0354
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0069
	2 Фибромиалгия	0,8435
	3 ФМ+ОА	0,7463
	5 СЛЕ	0,1182
СЛЕ	1 Здрави	0,2585
	2 Фибромиалгия	0,0735
	3 ФМ+ОА	0,0354
	4 ФМ+СЛЕ	0,1182

Табл. 17. Статистически сигнификантна разлика за други симптоми при ФМ (p<0,05) между отделните групи.

Следователно този критерий е достатъчно значим за да участва в поставянето на диагноза ФМ.

7. Резултати от оценката на критерия от 2010/2011 година SS – (Severity Scale) – скала за тежест на ФМ или сума от симптомите точка 2 в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ.

Средната стойност на сумата от симптоми SS (Severity Scale) при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 8. Най-голяма средна стойност имат болните с ФМ+СЛЕ – 5,7, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,7±0,76, мин. 5,36, максимум 6,03 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,16); следвани от групата с първична ФМ – 4,99 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,99±1,34, мин. 4,68, максимум 5,27 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,15). Болните с ФМ+ОА имат сума от симптомите за ФМ 4,86 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,86±1,63, мин. 3,95, максимум 5,00 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,26). Здравите имат 3,12 точки за сума от симптомите (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 3,12±1,57, мин. 2,42 максимум 3,52 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,27). Болните със СЛЕ имат 3,7 точки за сумата от симптомите (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 3,7±0,95, мин. 3,32, максимум 4,08 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,18) (граф. 8).

По критерия сума от симптомите или SS – (Severity Scale) – скала за тежест на ФМ от 2010/2011 година статистически значима разлика $p<0,05$ има в средните аритметични стойности на здравите и болните със СЛЕ, сравнени с всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ, между групите на здравите и СЛЕ, а също и между болните с със СЛЕ и СЛЕ+ФМ. Следователно като

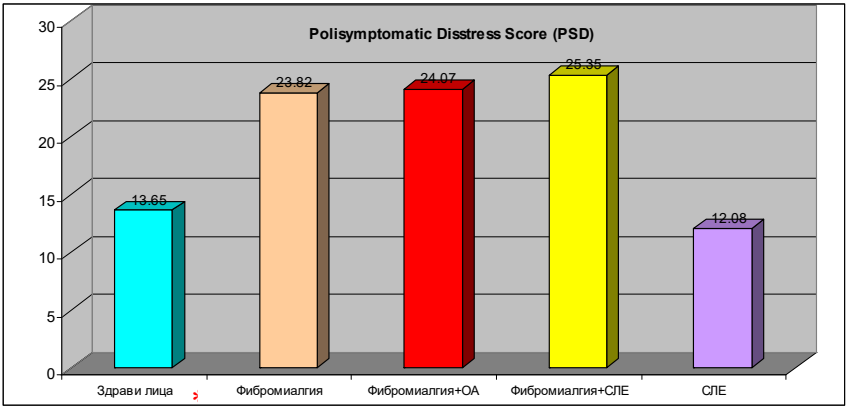
критерий SS – (Severity Scale) има диагностична стойност в групите с ФМ. На табл. 18 са посочени статистически достоверната разлика за други симптоми p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000
	5 СЛЕ	0,0363
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0569
	4 ФМ+СЛЕ	0,0247
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,0569
	4 ФМ+СЛЕ	0,0007
	5 СЛЕ	0,0236
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,0247
	3 ФМ+ОА	0,0007
	5 СЛЕ	0,0000
СЛЕ	1 Здрави	0,0363
	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0236
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000

Табл. 18. Статистически сигнификантна разлика (p<0,05) за сума от симптомите или SS – (Severity Scale) – скала за тежест на ФМ от 2010/2011 година между отделните групи.

Следователно този критерий е достатъчно значим за да участва в поставянето на диагноза ФМ.

8. Резултати от Polisymptomatic Disstress Score (PSD)



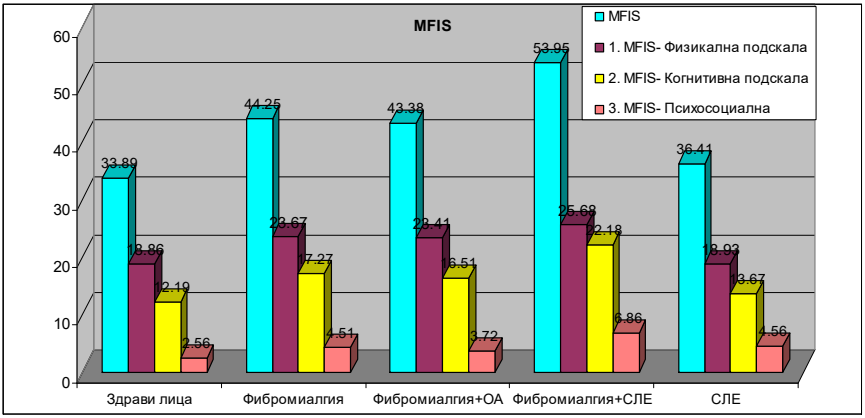
*Граф. 10. Резултати от Polisymptomatic Disstress Score (PSD) - сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ (*p<0,05)*

През 2016 година сумата от оценката за хронична дифузна болка и другите клинични симптоми е обобщена в полисимптоматичен дистрес (PSD).

Анализът на резултатите от сумата от оценката за дифузна болка и другите клинични симптоми е обобщена в полисимптоматичен дистрес (PSD) при нашите изследвани болни показва, че има сигнификантна разлика на трите групи болни с ФМ, сравнени със здравите лица и болните със СЛЕ ($p<0,05$). Няма достоверна разлика между трите групи болни с ФМ ($p>0,05$). Този резултат е аналогичен на резултата от броя на болезнените области и скалата SS (граф. 10).

9. Резултати от оценката на хроничната умора по MFIS.

Хроничната умора е изследвана чрез модифицирана скала за умора. MFIS има три подскали – физикална, когнитивна и психосоциална. Физикалната подскала показва резултатите от физическата активност и работоспособността на болния в ежедневието (MFIS-физикална подскала). Психосоциалната подскала представя резултати от възможностите за контакти и социална дейност на болния в обществото (MFIS-психосоциална подскала). Когнитивната подскала представя резултатите от възможностите за когнитивни функции на болния (MFIS-когнитивна подскала). (граф. 11).



Граф. 11. Хронична умора по MFIS – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ (p<0,05 за здрави спрямо всички болни с ФМ)

Оценката на хроничната умора по MFIS при болните с ФМ+СЛЕ е 53,95 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 53,95±16,78, мин. 46,51, максимум 61,39 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 3,58), следвани от групата с ФМ – 44,25, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 44,25±17,31, мин.40,42, макс. 48,04, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,92). Болните с ФМ+ОА имат умора със средна стойност 43,38 (средна аритметична

стойност±стандартно отклонение 43,38±13,26, мин. 39,09, максимум 47,68 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,12). Болните със СЛЕ имат 36,41 точки за умора по MFIS (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 36,41±16,77, мин. 29,77, максимум 43,04 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 3,23). Умората по MFIS при здравите е 33,89 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 33,89±18,07, мин. 27,74, максимум 40,56 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 3,15).

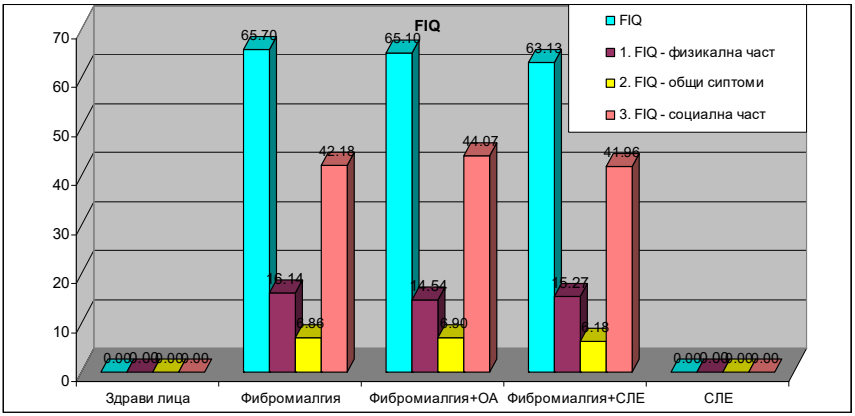
По клиничния показател хронична умора по скалата MFIS статистически значима разлика $p<0,05$ има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ - първична ФМ ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ. Няма значима разлика в хроничната умора по скалата MFIS между трите групи с фибромиалгия. Няма значима разлика по клиничния показател умора между групите ФМ и ФМ+ОА, ФМ+ОА и СЛЕ. Повишаващият се стрес и натовареност сред населението и всички фактори за развитие на фибромиалгия са причини, водещи до придружаваща умора.

Болните със СЛЕ са с близки показателни за хронична умора със здравите лица и със статистически значима нискостепенна умора с групата с ФМ+СЛЕ. На табл. 19 са посочени статистически достоверната разлика в умората по MFIS $p<0,05$ между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0036
	3 ФМ+ОА	0,0197
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000
	5 СЛЕ	0,6012
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0036
	3 ФМ+ОА	0,7902
	4 ФМ+СЛЕ	0,0159
	5 СЛЕ	0,0349
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0197
	2 Фибромиалгия	0,7902
	4 ФМ+СЛЕ	0,0179
	5 СЛЕ	0,0949
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,0159
	3 ФМ+ОА	0,0179
	5 СЛЕ	0,0003
СЛЕ	1 Здрави	0,6012
	2 Фибромиалгия	0,0349
	3 ФМ+ОА	0,0949
	4 ФМ+СЛЕ	0,0003

Табл. 19. Статистически сигнификантна разлика за хронична умора по MFIS p<0,05 между отделните групи.

10. Резултати от оценката на влиянието на фибромиалгията върху върху живота на болните с ФМ (FIQ).



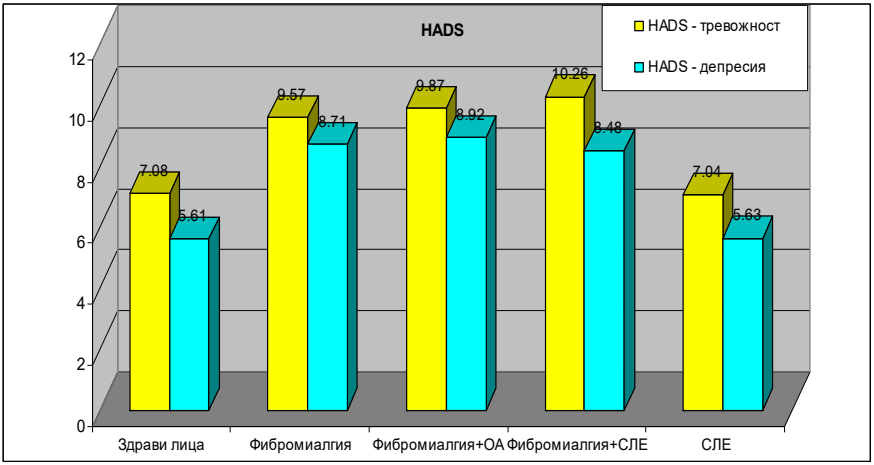
Граф. 12. Влияние на фибромиалгията върху живота на болните с ФМ (FIQ).

Оценката на влиянието на ФМ върху живота на болните с ФМ в групата с първична ФМ е 65,70 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 65,70±19,63, мин. 61,41, максимум 69,99 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,15), следвани от групата с ФМ+ОА – 65,10, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 65,10±17,55, мин.59,41, макс. 70,79, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,81). Болните с ФМ+СЛЕ имат оценка със средна стойност 63,13 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 63,13±22,88, мин. 54,29, максимум 74,58 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 4,88) (граф. 12).

Оценката на влиянието на ФМ върху живота на болните с ФМ е със статистически незначима разлика p=0,88 в средните аритметични стойности между групата с ФМ и ФМ+ОА, p=0,80 между ФМ и ФМ+СЛЕ и p=0,90 между ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ.

Следователно болестта фибромиалгия влияе по еднакъв начин върху живота на болните с първична и вторична ФМ с тенденция към влошаване на ежедневните дейности и социалния живот при минимален брой точки от скалата 16 и максимален 110. Наличието на друго ревматично заболяване СЛЕ или ОА не повлиява оценката на влиянието на фибромиалгията върху живота.

11. Резултати от оценка на скалата HADS - тревожност



Граф. 12. Тревожност и депресия по HADS – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ

Оценката на скалата HADS - тревожност при болните с ФМ+СЛЕ е 10,26 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 10,26±4,4, мин. 8,36, максимум 12,16 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 4,4), следвани от групата с ФМ+ОА – 9,87, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 9,87±4,25, мин.8,49, макс. 11,25, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,68). Болните с ФМ тревожност по HADS със средна стойност 9,57 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 9,57±4,33, мин. 8,73, максимум 10,64 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,48).

Болните със СЛЕ имат 7,04 тревожност по HADS (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 7,04±3,68, мин. 5,58, максимум 8,48 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,71). Тревожността по HADS при здравите е 7,08 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 7,08±4,75, мин. 5,68, максимум 9,05 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,83). На табл. 20 са посочени статистически достоверната разлика в тревожност по HADS $p<0,05$ между отделните групи.

Група	Група	$p<0,05$
Здрави	2 Фибромиалгия	0,01
	3 ФМ+ОА	0,01
	4 ФМ+СЛЕ	0,01
	5 СЛЕ	0,77
Фибромиалгия	1 Здрави	0,01
	3 ФМ+ОА	0,82
	4 ФМ+СЛЕ	0,57
	5 СЛЕ	0,01
ФМ+ОА	1 Здрави	0,01
	2 Фибромиалгия	0,82
	4 ФМ+СЛЕ	0,73
	5 СЛЕ	0,01
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,01
	2 Фибромиалгия	0,57
	3 ФМ+ОА	0,73
	5 СЛЕ	0,01
СЛЕ	1 Здрави	0,77
	2 Фибромиалгия	0,01
	3 ФМ+ОА	0,01
	4 ФМ+СЛЕ	0,01

Табл. 20. Статистически сигнификантна разлика за тревожност по HADS p<0,05 между отделните групи.

По клиничния показател тревожност по HADS статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ - първична ФМ ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ; в средните аритметични стойности за СЛЕ, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ. Няма значима разлика в тревожността между трите групи с фибромиалгия. Няма значима разлика по клиничния показател тревожност между групите ФМ, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ.

Болните със СЛЕ са с близки показатели за тревожност със здравите лица и със статистически значима разлика с групата с ФМ+СЛЕ.

12. Резултати от оценка по скалата HADS - депресия

Оценката на скалата HADS - депресия при болните с ФМ+ОА е 8,92 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 8,92±4,46, мин. 7,48, максимум 10,37 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,71), следвани от групата с ФМ – 8,71, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 8,71±4,17, мин. 7,9, макс. 9,73, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,46). Болните с ФМ+СЛЕ емат депресия по HADS със средна стойност 8,40 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 8,40±2,9, мин. 7,58, максимум 10,15 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,62). Болните със СЛЕ имат 5,63 депресия по HADS (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,63±4,06, мин. 4,85, максимум 8,37 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,85). Депресията по HADS при здравите е 5,61 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,61±3,3, мин. 4,59,

максимум 6,93 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,57) (граф. 12).

На табл. 21 са посочени статистически достоверната разлика за депресия по HADS p<0,05 между отделните групи.

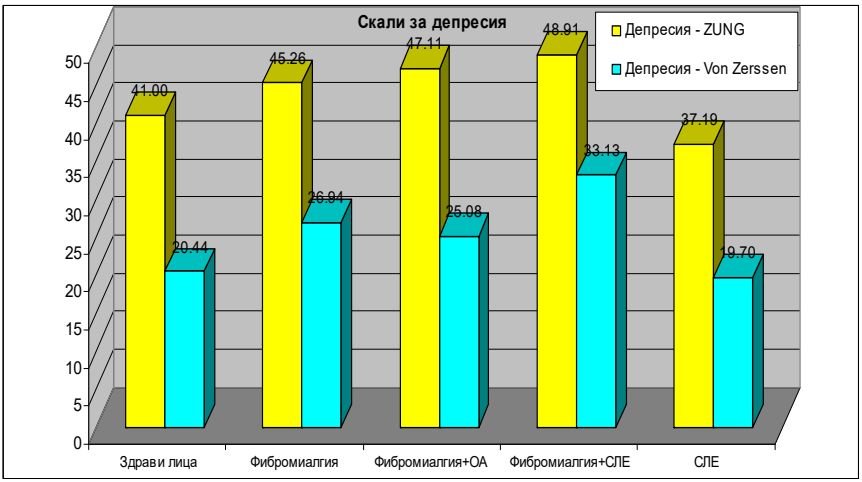
Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,00
	3 ФМ+ОА	0,00
	4 ФМ+СЛЕ	0,00
	5 СЛЕ	0,43
Фибромиалгия	1 Здрави	0,00
	3 ФМ+ОА	0,89
	4 ФМ+СЛЕ	0,96
	5 СЛЕ	0,01
ФМ+ОА	1 Здрави	0,00
	2 Фибромиалгия	0,89
	4 ФМ+СЛЕ	0,95
	5 СЛЕ	0,03
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,01
	2 Фибромиалгия	0,96
	3 ФМ+ОА	0,96
	5 СЛЕ	0,06
СЛЕ	1 Здрави	0,43
	2 Фибромиалгия	0,02
	3 ФМ+ОА	0,03
	4 ФМ+СЛЕ	0,06

Табл. 21. Статистически сигнификантна разлика за депресия по HADS между отделните групи.

По клиничния показател депресия по HADS статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ - първична ФМ, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ; в средните аритметични стойности за СЛЕ, сравнени със стойностите на ФМ болните с ФМ и ФМ+ОА. Няма значима разлика депресия по HADS между трите групи с фибромиалгия. Няма значима разлика по клиничния показател депресия между групите СЛЕ и ФМ+СЛЕ.

Болните със СЛЕ са с близки показатели за депресия със здравите лица.

13. Резултати от оценката на депресия по скалата на ZUNG и по Von Zerssen



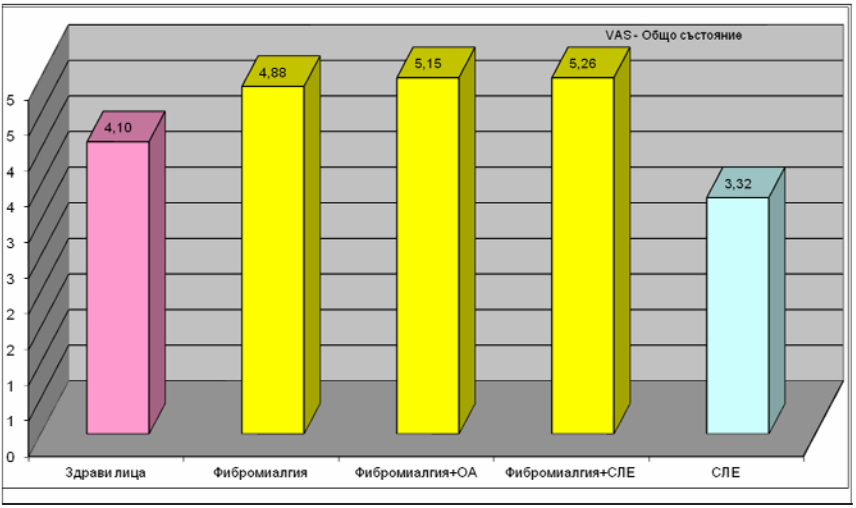
Граф. 13. Депресия по скалата на ZUNG и Von Zerssen – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ

Оценката на депресията по скалата на ZUNG при болните с ФМ+СЛЕ е 48,91 точки – средно изразена депресия (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 48,91±7,72, мин. 45,57, максимум 52,25 при 95% интервал на доверителност,

стандартна грешка 1,61), следвани от групата с ФМ+ОА – 47,11 – леко изразена депресия (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 47,11±6,75, мин. 44,89, макс. 49,32, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,09). При болните с ФМ депресията по скалата на ZUNG е със средна стойност 45,26 - леко изразена депресия (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 45,26±10,21, мин. 43,01, максимум 47,50 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,13). Болните със СЛЕ имат 37,19 точки за депресията по скалата на ZUNG – нормално състояние без депресия (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 37,19±9,46, мин. 34,79, максимум 42,44 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,86). Депресия при здравите е 41 точки – гранично нормално състояние (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 41±10,35, мин. 37,71, максимум 44,94 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,78) (граф. 13).

По клиничния показател депресията по скалата на Von Zerssen статистически значима разлика $p<0,05$ има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на болните с ФМ и ФМ+СЛЕ; в средните аритметични стойности за СЛЕ, сравнени със стойностите групите с ФМ и ФМ+СЛЕ. Групата на болни с ФМ+СЛЕ е със статистически достоверна разлика на депресията с всички останали групи.
Болните със СЛЕ са с близки показатели за депресия със здравите лица и със статистически значима разлика с групата с ФМ+СЛЕ.

14. Резултати от оценката на визуална аналогова скала за общото състояние (VAS) (0-най-добро здраве, 10-най-лошо здраве)



Граф. 14. Оценката на визуална аналогова скала за общото състояние (VAS) на всички групи болни с ФМ, СЛЕ и здравите лица

Оценката на визуална аналогова скала за общото състояние (VAS) при болните с ФМ+СЛЕ е 5,26 точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,26±1,82, мин. 4,49, максимум 6,06 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,38), следвани от групата с ФМ+ОА – 5,15, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,15±1,91, мин. 4,53, макс. 5,77, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,31). При болните с ФМ е VAS със средна стойност 4,88 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,88±1,8, мин. 4,48, максимум 5,27 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,2). Болните със СЛЕ имат отговор за VAS със стойност 3,32 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 3,32±1,38, мин. 2,89, максимум 4,03 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,59). Социалната претовареност при здравите е 33,06 точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 33,06±13,37, мин. 28,28, максимум 37,61 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,28) (граф. 14).

На табл. 22 са посочени статистически достоверната разлика за VAS между отделните групи $p<0,05$

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0568
	3 ФМ+ОА	0,0217
	4 ФМ+СЛЕ	0,0253
	5 СЛЕ	0,1461
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0568
	3 ФМ+ОА	0,4331
	4 ФМ+СЛЕ	0,3552
	5 СЛЕ	0,0008
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0217
	2 Фибромиалгия	0,4331
	4 ФМ+СЛЕ	0,8024
	5 СЛЕ	0,0004
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0253
	2 Фибромиалгия	0,3552
	3 ФМ+ОА	0,8024
	5 СЛЕ	0,0007
СЛЕ	1 Здрави	0,1461
	2 Фибромиалгия	0,0008
	3 ФМ+ОА	0,0004
	4 ФМ+СЛЕ	0,0007

Табл. 22. Статистически сигнификантна разлика за визуална аналогова скала за общото състояние (VAS) p<0,05 между отделните групи.

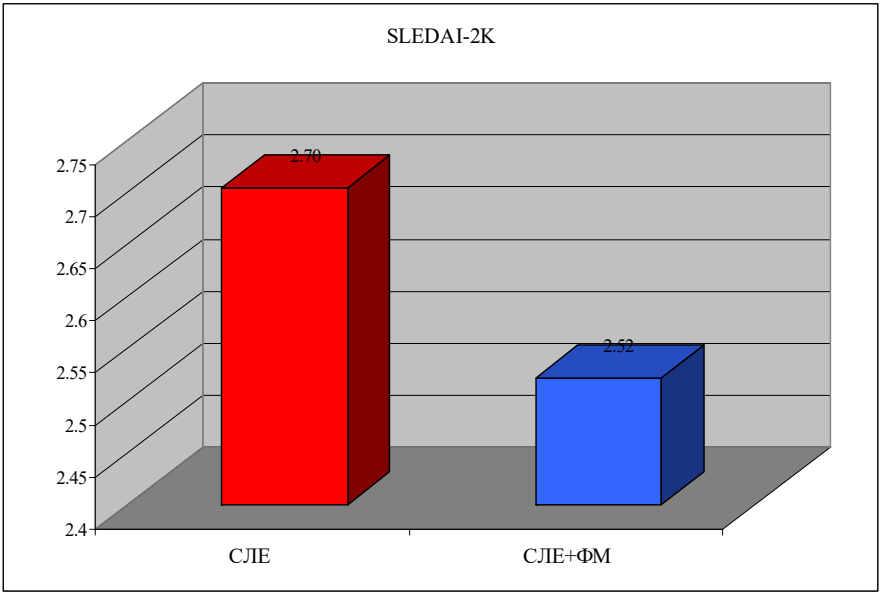
По клиничния показател общо състояние, оценено с визуална аналогова скала статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на групите с ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ; в средните

аритметични стойности за СЛЕ, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ. Няма значима разлика в оценката на общото състояние между трите групи с фибромиалгия.

Болните със СЛЕ са с близки показатели за общо състояние със здравите лица и със статистически значима разлика с групата с ФМ+СЛЕ.

15. Резултати от оценка на SLEDAI-2K при болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ

Няма статистически достоверна разлика между активността на СЛЕ при болните с наличие или без фибромиалгия (p>0,05) (граф. 15).



Граф. 15. Резултати от оценка на SLEDAI-2K при болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ

16. Резултати от оценка на корелацията на броя на болезнените точки, критериите за диагноза ФМ от 2010/2011 година и клиничните прояви по групи.

От направения обзор на литературата е ясно, че ниският праг на болка и броят на болезнените точки са основните критерии за поставяне на диагноза от 1990 година. Всички пациенти имат други придружаващи оплаквания, които влошават тяхното общо състояние и качеството на живот. Те са предложени като критерии за диагноза и са включени през 2010/2011 година. Повечето автори препоръчват да се оценяват и проследяват други клинични симптоми при ФМ – умора, неосвежаваща почивка, когнитивни промени, други обощени оплаквания. Всички си събират в общ скор и заедно с болка по региони участват в поставянето на диагнозата фибромиалгия.

Това налага търсенето на корелационна зависимост между всички клинични оплаквания и броя на болезнените точки и области. По този начин може да се прецени по-добре комплексното състояние на фибромиалгичната личност.

16.1. Резултати за корелацията между броя на болезнените точки, критериите от 2010/2011 година и клиничните прояви при първична фибромиалгия.

При болните с ФМ се установява умерена положителна корелация между придружаващите симптоми. Намаляването на интензивността на всеки един от симптомите води до понижаване на интензивността на останалите. Корелационната зависимост между всички симптоми е статистически значима. При болните с първична ФМ има умерена положителна корелация между клиничните симптоми. Всеки симптом корелира с останалите. Статистически достоверна разлика се наблюдава при корелацията между наличието на хронична умора по FSS и MFIS, подвижност,

самообслужване, обичайни дейности и глобално влияние на ФМ (p<0,001). Броят на болезнените точки има сигнификантна корелация с подвижността (p<0,001). Установява се слаба положителна несигнификантна корелация между броя на болезнените точки и хроничната умора, самообслужване, обичайни дейности и общо влияние на ФМ (Табл. 23).

Клинични показатели	1	4	2	3	5	6	7
1	1,00	0,17	0,21	0,11	0,35**	0,13	0,2
2	0,21	0,49**	1,00	0,49**	0,36**	0,36**	0,48**
3	0,11	0,46**	0,49**	1,00	0,33**	0,33**	0,24**
4	0,17	1,00	0,61**	0,46**	0,35**	0,35**	0,49**
5	0,35**	0,35**	0,36**	0,33**	1,00	0,36**	0,45*
6	0,13	0,32**	0,34**	0,23*	0,36**	1,00	0,45**
7	0,20	0,49**	0,48**	0,24*	0,45**	0,45**	1,00

1. Брой болезнени точки 2. Хронична умора по FSS
3. Хронична умора по MFIS 4. Въпроси за влиянието на ФМ - FIQ
5. Подвижност 6. Самообслужване
7. Обичайни дейности

*Табл. 23. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с първична ФМ (95%CI) *p<0,01, **p<0,001.*

При болните с първична ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между депресивните появи, оценени чрез трите скали за депресия - по HADS, по ZUNG, по Von Zerssen (p<0,001). Сумата от всички критерии за ФМ – умора, неосвежаваща почивка, когнитивни промени и други симптоми има положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация с депресията по трите скали и с влиянието на фибромиалгията върху ежедневието на

болните (p<0,001). Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и депресивните прояви при фибромиалгия, както и върху влияните на ФМ върху ежедневието на болните (Табл. 24).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7
1	1,00	0,48**	0,39**	0,17	0,18	0,09	0,08
2	0,48**	1,00	0,31**	0,04	0,01	-0,06	-0,12
3	0,39**	0,31**	1,00	0,5**	0,39**	0,43**	0,35**
4	0,17	0,04	0,5**	1,00	0,2	0,26**	0,26**
5	0,18	0,01	0,39**	0,2	1,00	0,72**	0,54*
6	0,09	-0,06	0,43**	0,26*	0,72**	1,00	0,66**
7	0,08	-0,12	0,35**	0,26*	0,54**	0,66**	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ от 2010/2011
4. Въпроси за влиянието на ФМ - FIQ
5. Депресия по HADS
6. Депресия по ZUNG
7. Депресия по Von Zerssen

*Табл. 24. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с първична ФМ (95%CI). (n=83) *p<0,05, **p<0,001.*

При болните с първична ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между тревожността по HADS и социалната претовареност, между тревожността и обобщения показател за психическо здраве, между обобщените показатели за физическо и психическо здраве. Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя

на областите с дифузна болка и тревожността, общото състояние и обобщените показатели за физическо и психическо здраве при първична фибромиалгия (табл. 25).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7
1	1,00	0,48**	0,05	0,10	0,02	0,01	-0,07
2	0,48**	1,00	-0,013	0,04	-0,07	0,07	0,07
3	0,05	-0,013	1,00	0,62**	0,17	0,18	0,46**
4	0,10	0,04	0,62**	1,00	0,21	0,06	-0,3**
5	0,02	-0,07	0,17	0,21	1,00	-0,2	-0,13
6	0,01	0,07	0,18	0,06	-0,2	1,00	-0,43**
7	-0,07	0,06	-0,46**	-0,3**	-0,13	-0,43**	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Тревожност по HADS
4. Социална претовареност
5. Общо състояние по VAS
6. Обобщен показател за физическо здраве (PCS)
7. Обобщен показател за психическо здраве (PCS)

*Табл. 25. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с първична ФМ (95%CI) (n=83) **p<0,001*

16. 2. Едномерни корелационни зависимости между броя на болезнените точки, критериите от 2010/2011 година и клиничните оплаквания при болните с остеоартроза и фибромиалгия

При болните с ОА+ФМ се установява умерена положителна корелация между придружаващите симптоми. Намаляването на интензивността на всеки един от симптомите води до понижаване на интензивността на останалите. При болните с остеоартроза и ФМ има умерена положителна корелация между клиничните симптоми. Всеки симптом корелира с останалите. Статистически достоверна разлика се наблюдава при корелацията между броя на

болезнените точки и броя на областите с дифузна болка, общо симптомите по критериите за ФМ от 2010/2011 година и наличието на хронична умора по FSS. Друга статистическа достоверна разлика е между хроничната умора по MFIS с хроничната умора по FSS и влияниете на ФМ върху живота на болните (p<0,001). Хроничната умора по MFIS и влияниете на ФМ върху живота на болните има сигнификантна корелация с подвижността (p<0,001). Установява се слаба положителна несигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка с подвижността и общото влияние на ФМ (Табл. 26).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7
1	1,00	0,61**	0,62**	0,38**	0,19	0,17	0,12
2	0,61**	1,00	0,48**	0,12	0,14	0,13	0,12
3	0,62**	0,48**	1,00	0,54**	0,21	0,18	0,037
4	0,38**	0,12	0,54**	1,00	0,51**	0,42**	0,15
5	0,19	0,14	0,21	0,51**	1,00	0,71**	0,71**
6	0,17	0,13	0,18	0,42**	0,71**	1,00	0,37*
7	0,12	0,12	0,037	0,15	0,25	0,37*	1,00

1. Брой болезнени точки 2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ 2010/2011 4. Хронична умора по FSS
5. Хронична умора по MFIS 6. Въпроси за влиянието на ФМ - FIQ
7. Подвижност

*Табл. 26. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с остеоартроза и ФМ (95%CI) *p<0,01, **p<0,001.*

При болните с ОА+ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между депресивните появи, оценени чрез трите скали за депресия - по HADS, по ZUNG,

по Von Zerssen (p<0,001). Сумата от всички критерии за ФМ – умора, неосвежаваща почивка, когнитивни промени и други симптоми има положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация с броя на болезнените точки и броя на областите с дифузна болка при болните с ОА+ФМ (p<0,001). Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка, самообслужването, обичайните дейности и депресивните прояви при фибромиалгия (табл. 27).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,00	0,61**	0,62**	0,27	0,27	0,29	0,10	0,30
2	0,61**	1,00	0,48**	0,06	0,19	0,24	0,09	0,32
3	0,62**	0,48**	1,00	0,17	0,12	0,10	-0,07	0,24
4	0,27	0,06	0,17	1,00	0,31	0,09	0,03	0,01
5	0,27	0,19	0,12	0,31	1,00	0,22	0,24	0,41*
6	0,29	0,24	0,10	0,09	0,22	1,00	0,55**	0,47*
7	0,10	0,09	-0,07	0,03	0,24	0,55**	1,00	0,34*
8	0,30	0,32	0,24	0,01	0,41*	0,47*	0,34*	1,00

1. Брой болезнени точки 2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ от 2010/2011
4. Самообслужване 5. Обичайни дейности
6. Депресия по HADS 7. Депресия по ZUNG
8. Депресия по Von Zerssen

*Табл. 27. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с остеоартроза и ФМ (95%CI) (n=39) *p<0,05, **p<0,001.*

При болните с ОА+ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между тревожността по HADS и обобщения показател за психическо здраве, между обобщените показатели за физическо и психическо здраве p<0,01.

Има сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и социалната претовареност и общото състояние. Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и обобщените показатели за физическо и психическо здраве при болните с остеоартроза и фибромиалгия (табл. 28).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,00	0,61**	0,62**	0,21	0,37*	0,39*	-0,05	0,08
2	0,61**	1,00	0,48**	0,26	0,35	0,25	-0,12	0,15
3	0,62**	0,48**	1,00	0,17	0,27	0,32	-0,18	0,11
4	0,21	0,26	0,17	1,00	0,26	-0,02	0,23	-0,37*
5	0,37*	0,35	0,27	0,26	1,00	0,29	0,24	-0,00
6	0,39*	0,25	0,32	-0,02	0,29	1,00	-0,14	-0,03
7	-0,05	-0,12	-0,18	0,23	0,24	-0,14	1,00	-0,35*
8	0,08	0,15	0,11	-0,37*	-0,00	-0,03	-0,35*	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ от 2010/2011
4. Тревожност по HADS
5. Социална претовареност
6. Общо състояние по VAS
7. Обобщен показател за физическо здраве (PCS)
8. Обобщен показател за психическо здраве (PCS)

*Табл. 28. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с ОА+ФМ (95%CI) (n=39) **p<0,001 *p<0,01*

16. 3. Едномерни корелационни зависимости между броя на болезнените точки и клиничните оплаквания, оценени чрез скали при болните със СЛЕ и фибромиалгия

При болните със СЛЕ и ФМ има умерена корелация между клиничните симптоми. Статистически достоверна разлика се

наблюдава при корелацията между броя на болезнените точки и броя на областите с дифузна болка. Друга статистическа достоверна разлика е хроничната умора по FSS и подвижността и влияниете на ФМ върху живота на болните (p<0,001). Хроничната умора по MFIS и влиянието на ФМ върху живота на болните има сигнификантна корелация с подвижността (p<0,001). Установява се слаба несигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка с хроничната умора, подвижността и общото влияние на ФМ (p>0,05) (Табл. 29).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7
1	1,00	0,67**	0,10	0,11	0,01	0,16	0,14
2	0,67**	1,00	0,12	-0,22	-0,19	-0,08	-0,02
3	0,10	0,12	1,00	0,13	-0,15	0,11	0,14
4	,0,11	-0,22	0,13	1,00	0,11	0,64**	0,48*
5	0,01	-0,19	-0,15	0,11	1,00	0,17	0,09
6	0,16	-0,08	0,11	0,64**	0,17	1,00	0,59*
7	0,14	-0,02	0,14	0,48*	0,09	0,59*	1,00

1. Брой болезнени точки 2. Брой области с дифузна болка
3. Severity scale 4. Хронична умора по FSS
5. Хронична умора по MFIS 6. Въпроси за влиянието на ФМ - FIQ
7. Подвижност

*Табл. 29. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с СЛЕ+ФМ (95%CI) (n=23) *p<0,01, **p<0,001.*

При болните с СЛЕ+ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между депресивните появи, оценени чрез трите скали за депресия - по HADS, по ZUNG, по Von Zerssen (p<0,001). Сумата от всички критерии за ФМ – умора, неосвежаваща почивка, когнитивни промени и други симптоми има слаба положителна корелация с несигнификантен

коефициент на корелация с броя на болезнените точки и броя на областите с дифузна болка при болните със СЛЕ+ФМ, с депресията по трите скали за депресия (p<0,001). Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка, самообслужването, обичайните дейности и депресивните прояви при СЛЕ+фибромиалгия (табл. 30).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,00	0,67**	0,10	-0,14	-0,22	-0,18	0,51*	0,31
2	0,67**	1,00	0,12	0,07	-0,17	0,02	0,27	0,14
3	0,10	0,12	1,00	0,28	0,16	0,09	0,00	0,38
4	-0,14	0,07	0,28	1,00	0,59*	0,41	0,13	0,18
5	-0,22	-0,17	0,16	0,59*	1,00	0,36	0,17	0,29
6	-0,18	0,02	0,09	0,41	0,36	1,00	0,34	0,44*
7	0,51*	0,27	0,00	0,13	0,17	0,34	1,00	0,66**
8	0,31	0,14	0,38	0,18	0,29	0,44*	0,66**	1,00

1. Брой болезнени точки 2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ от 2010/2011
4. Самообслужване
5. Обичайни дейности 6. Депресия по HADS
7. Депресия по ZUNG 8. Депресия по Von Zerssen

*Табл. 30. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни със СЛЕ и ФМ (95%CI) (n=23) *p<0,05, **p<0,001*

При болните със СЛЕ+ФМ има слаба корелация с несигнификантен коефициент на корелация между тревожността по HADS и обобщения показател за психическо здраве, между обобщените показатели за физическо и психическо здраве p<0,01. Има сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и социалната претовареност и

общото състояние. Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и обобщените показатели за физическо и психическо здраве при болните със СЛЕ и фибромиалгия. Установява се сигнификантна връзка между клиничните сиптоми по критериите от 2010/2011 година за поставяне на диагноза и социалната претовареност (табл. 31).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,00	0,67**	0,10	0,35	0,12	-0,15	0,41	-0,138
2	0,67**	1,00	0,12	0,09	-0,11	0,10	0,13	0,34
3	0,10	0,12	1,00	0,02	0,59**	-0,04	0,06	0,01
4	0,35	0,09	0,02	1,00	0,20	0,05	-0,06	-0,26
5	0,12	-0,11	0,59**	0,20	1,00	-0,18	-0,07	-0,18
6	-0,15	0,10	-0,04	0,05	-0,18	1,00	-0,09	0,05
7	0,41	0,13	0,06	-0,06	-0,07	-0,09	1,00	-0,36
8	-0,138	0,34	0,01	-0,26	-0,18	0,05	-0,36	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ от 2010/2011
4. Тревожност по HADS
5. Социална претовареност
6. Общо състояние по VAS
7. Обобщен показател за физическо здраве (PCS)
8. Обобщен показател за психическо здраве (PCS)

*Табл. 31. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни със СЛЕ и ФМ (95%CI) (n=23) **p<0,001 *p<0,01*

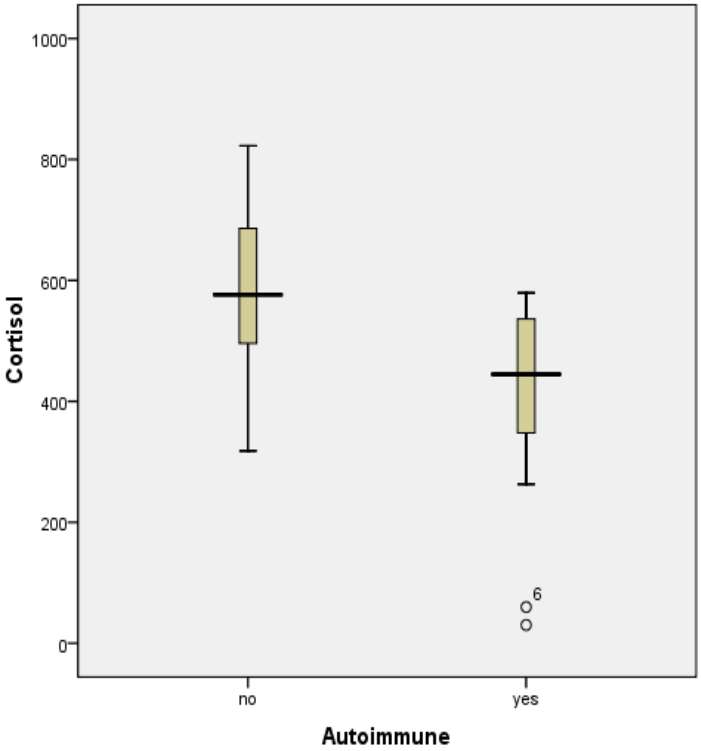
17. Резултати от връзката между хормоналния статус и функцията на автономната нервна система при болни с фибромиалгия

От включените в изследването жени с фибромиалгия 67,7% са еутиреоидни, 29% - хипотиреоидни (12,9% медикаментозно компенсиран, 16,1% - некомпенсиран) и само една жена е хипертиреоидна. Заместително лечение с левотироксин получават 6 (19,4%) от жените. При изследване на връзката между концентрацията на хормоните и приема на левотироксин от тези жени с хипотиреоидизъм се установява сигнификантна връзка между концентрациите на естрадиол и TSH с левотироксин. Концентрацията на естрадиол при жените с хипотиреоидизъм, приемащи левотироксин е 53,9 ммол, стандартно отклонение 103,3, минимум 0, максимум 262 при 95% доверителен интервал с долна граница -54,5 и горна граница 162,35. При еутиреоидните жени средната концентрация на естрадиол е 349, стандартно отклонение 394, минимум 0, максимум 1510 при 95% доверителен интервал с долна граница 182,6 и горна граница 515,5, p=0,003.

Концентрацията на TSH при жените с хипотиреоидизъм, приемащи левотироксин е 8,17 ммол, стандартно отклонение 9,41, минимум 1,68, максимум 26,9 при 95% доверителен интервал с долна граница -1,7 и горна граница 18. При еутиреоидните жени средната концентрация на TSH е 3,2, стандартно отклонение 4,3, минимум 0,16, максимум 22,8 при 95% доверителен интервал с долна граница 1,4 и горна граница 4,9, p=0,002.

Автоимунен тиреоидит се установи при 51,9% от изследваните жени, а Базедова болест при 3,7%. Честотата на ехографски установените възли е 14,7%.

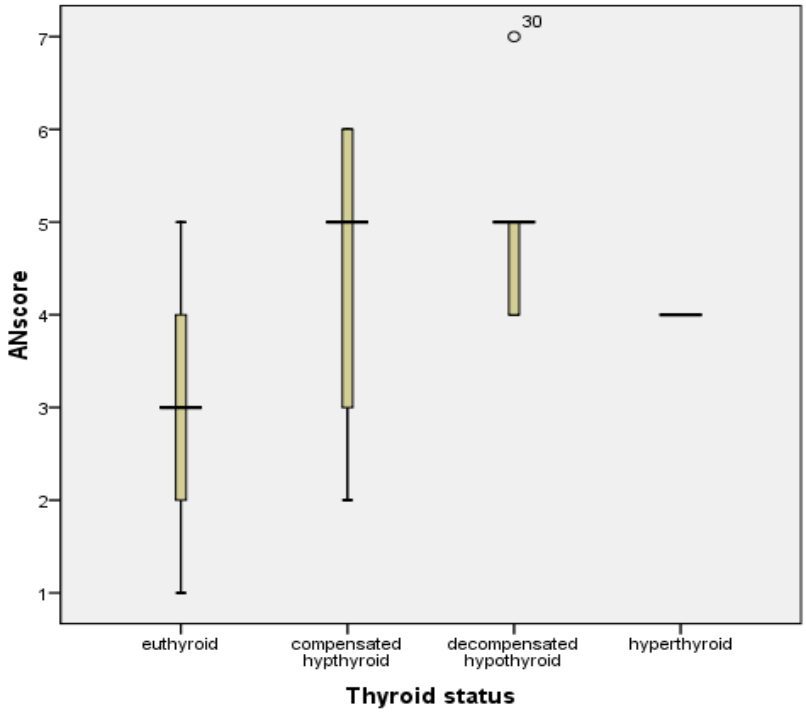
Установяват се по-ниски нива на кортизол при пациентките с автоимунен тиреоидит, отколкото тези без тиреоидит (437.2±162.4 спрямо 579.9±140.2 p=0.043) – граф. 16.



Граф. 16. Концентрация на серумния кортизол при болни с фибромиалгия с и без автоимунен тиреоидит.

Установи се значима разлика в скора за автономна невропатия (4.4±1.6 спрямо 3.1±1.2; p=0.006), но не и в отношението LF/HF между жените с и без менопауза. Наблюдава се също така значима разлика в скора за автономна невропатия при жените с различен тиреоиден статус – 3.1±1.3 при еутиреоидните, 4.5±1.9 при жените с медикаментозно компенсиран хипотиреоидизъм и 5.0±1.2 при

тези с декомпенсиран хипотиреоидисзъм; p=0.031. Такава разлика няма за отношението LF/HF (граф. 17).

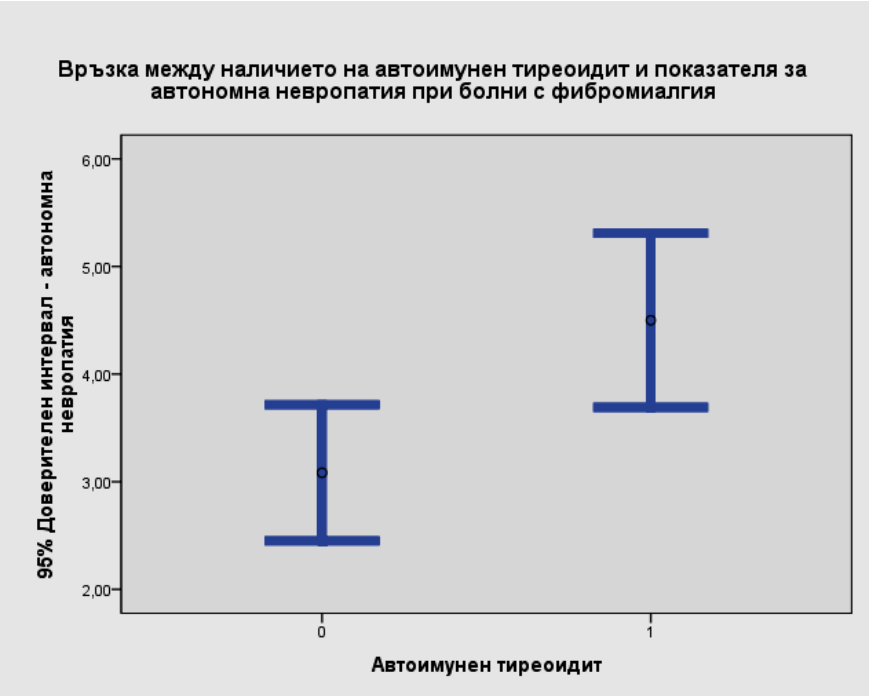


Граф. 17. Скор за автономна невропатия при болни с различен тиреоиден статус.

Няма статистически значима разлика от връзката между естрадиол, кортизол и автономната невропатия при фибромиалгия, също и от връзката между АСТН, автономната невропатия при болни с фибромиалгия

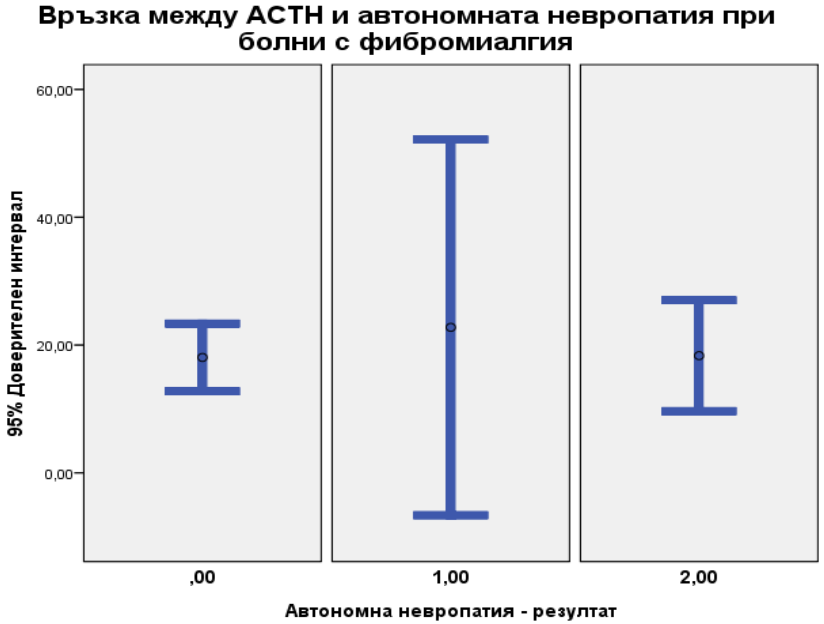
18. Резултати от връзката между наличието на автоимунен тиреоидит и показателя за автономна невропатия при болни с фибромиалгия.

Болните с фибромиалгия и автоимунен тиреоидит имат по-силно изразени автономни нарушения, изразени чрез скора за автономна невропатия. При болните фибромиалгия и автоимунен тиреоидит скорът за автономна невропатия е 4,5 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,5±1,4, мин. 3,7, макс. 5,3, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,4). При болните с фибромиалгия без автоимунен тиреоидит скорът за автономна невропатия е 3,08 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 3,08±1, мин. 2,5, макс. 3,7, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,2). P=0,007 (граф. 18).



Граф. 18. Резултати от връзката между наличието на автоимунен тиреоидит и показателя за автономна невропатия при болни с фибромиалгия. P=0,007

Няма статистически значима разлика от връзката между АСТН и автономната невропатия при болни с фибромиалгия (граф. 19)



Граф. 19. Връзка между АСТН и автономната невропатия при болни с фибромиалгия

Няма значима разлика за концентрациите на кортизол и естрадиол с автономна невропатия между различните групи болни (граф. 20)

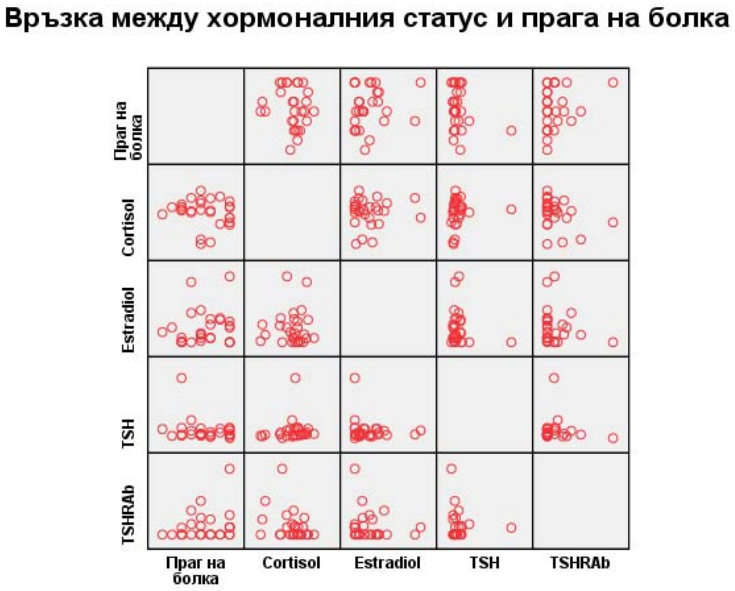
Граф. 20. Връзка между естрадиол, кортизол и автономната невропатия при болни с фибромиалгия

19. Резултати от връзката на хормоналния статус и прага на болка при болни с фибромиалгия.

От получените резултати не се установява статистически сигнификантна зависимост между прага на болка и концентрациите на cotrisol, estradiol и ACTH, прагът на болка не се влияе съществено от тези концентрации (p>0,05). Единствената статистическа значимост е между концентрациите на ACTH и cortisol (p=0,0022) (табл. 32 и граф. 21)

Изследван показател	Праг на болка	Cortisol	Estradiol	ACTH
Праг на болка	1,00	-0,18	0,16	-0,07
Cortisol	-0,18	1,00	-0,07	0,47*
Estradiol	0,176	-0,07	1,00	-0,15
ACTH	-0,08	0,47*	-0,15	1,00

*Табл. 32. Коефициенти на корелация (Pearson) между праг на болка и хормонални показателни при болни с първична ФМ *p<0,01 (n=40).*

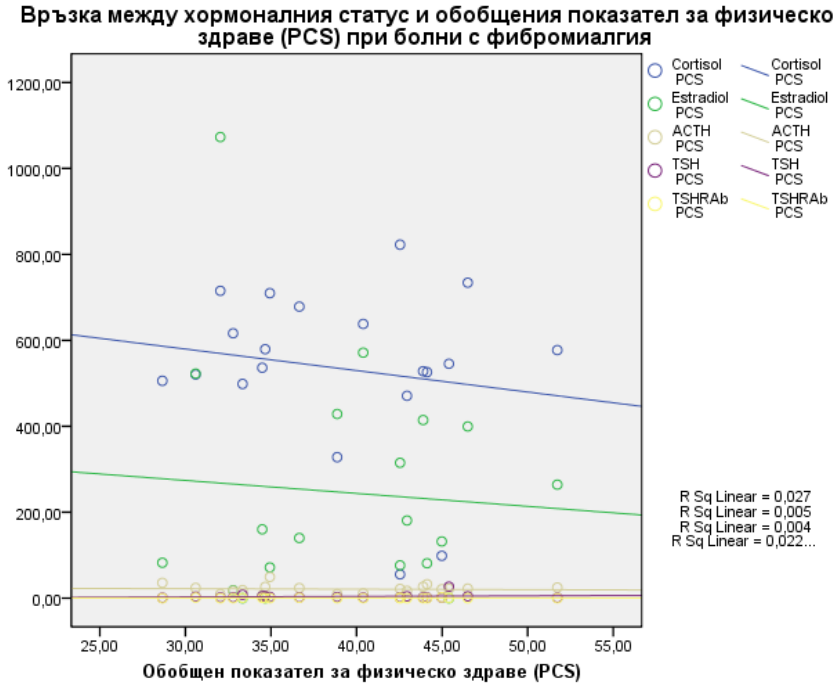


Граф. 21. Връзка между праг на болка и хормонален статус – за връзката между АСТН и котризол p=0,0022

20. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при фибромиалгия.

За връзката на хормоналния статус и качеството на живот чрез обобщени показатели за физическо и психическо здраве е използван регресионен анализ, където като независими променливи (фактори) са използвани лабораторните изследвания, а като резултат са съответните показатели на качеството на живот, т.е. има 10 различни модела. Моделите характеризират способността на съответните фактори да описват (или предсказват) резулатите за изследваните променливи за качество на живот.

Резултатите от проведените регресионни модели (граф. 38) не са силни. Те показват, че лабораторните показатели от хормоналното изследване не могат да се потвърдят като силни предсказващи фактори, които имат връзка с качеството на живот. Това е така, както за обобщените показатели за физическото здраве, както и за по-детайлните показатели от качеството на живот, за много от които не може да се докаже силна връзка (граф. 22).

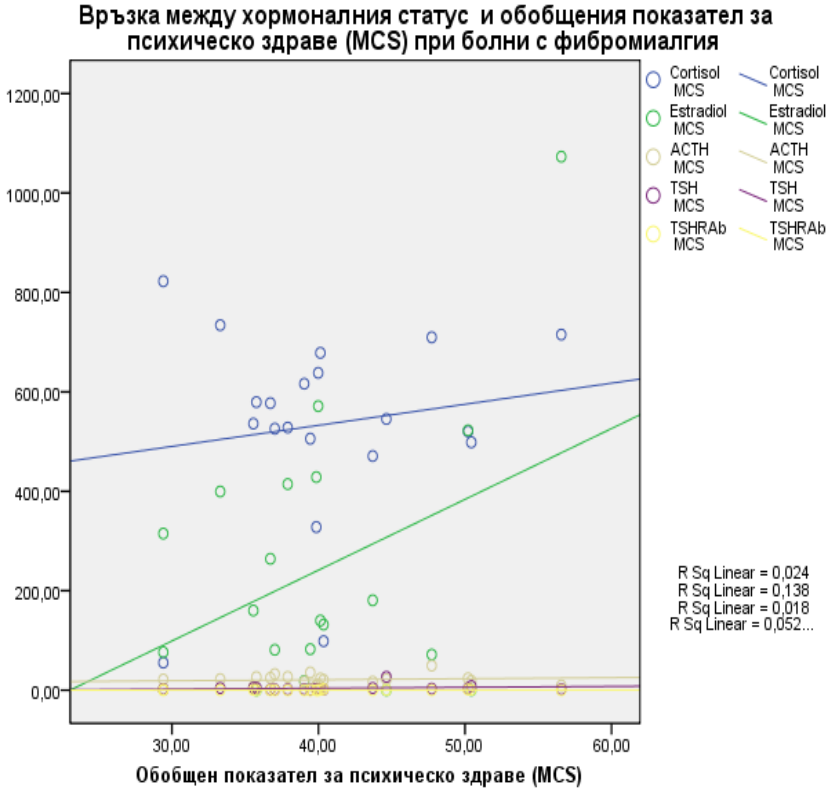


Граф. 22. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при фибромиалгия

21. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при фибромиалгия.

Използва се регресионен анализ за оценка на връзката между хормоналния статус и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при фибромиалгия. Моделът е по-показателен от този за влиянието на хормоналните лабораторни изследвания върху физическото здраве. Получените лабораторни резултати оказват 30% от влиянието върху промяната на резултата. Потвърден значим фактор е Estradiol със слабо положително влияние. ASTH и TSH допринасят за описване на резултата, въпреки че са със

статистически незначимо индивидуално влияние, което е слабо положително (граф. 23)

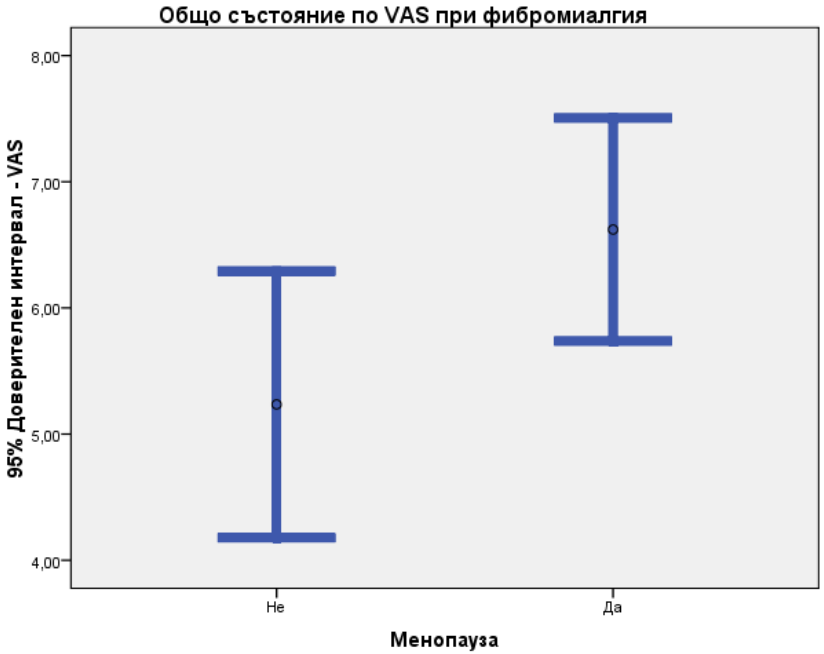


Граф. 23. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при фибромиалгия

22. Резултати от общото състояние на фибромиалгията, оценено по VAS при изследваните жени в менопауза и пременопаузални жени.

Установява се достоверна разлика между двете групи (граф. 24 $p<0,05$). Жените в менопауза има по-висока, т.е. по-лоша оценка за

общото състояние на фибромиалгията, сравнени с жените с нормален цикъл.



Граф. 24. Общото състояние на фибромиалгията, оценено по VAS при изследваните жени в менопауза и пременопаузални жени

23. Резултати от изследването на връзката между нивата на IL-17, наличието на тиреоиден автоимунитет и прага на болката при пациенти с ФМ.

В наблюдението са включени 43 жени на средна възраст 46.1±10.5 години и 18 здрави контроли. От тях 23 жени са във възрастовата граница 43-49 години. Двадесет и три от жените (53,5%) са в менопауза, нито една от тях не приема хормонално-заместителна терапия. От включените жени с ФМ 74.4% са еутиреоидни, 23.1% - хипотиреоидни (10.3% медикаментозно

компенсиран, 12.8% - некомпенсиран) и само една жена е хипертиреоидна.

Не се установи значима връзка между нивата на IL-17 при жени с ФМ/ОА+ФМ и здрави контроли, въпреки тенденцията за 3 пъти по-високи нива при ФМ (33.1±128.7 vs. 9.1±9.8). Макар да не можем да потвърдим наличие на статистически значима разлика в проявата на връзка между интерлевкин 17 и автономната невропатия при болните с ФМ (p=0,237), се установява наличие на ясно изразена различна корелация.

Тези резултати означават, че оценката на тиреоидния статус е важна при болни с ФМ. Разликата в концентрация на серумния кортизол при болни с и без автоимунен тиреоидит не оказва достоверно влияние върху болката при ФМ.

Установява се статистически значима разлика – такава се потвърждава за Estradiol, Cortisol и TAT. Дадени са резултатите от проведени параметрични и непараметрични тестове. Резултатите са представени на таблица 33.

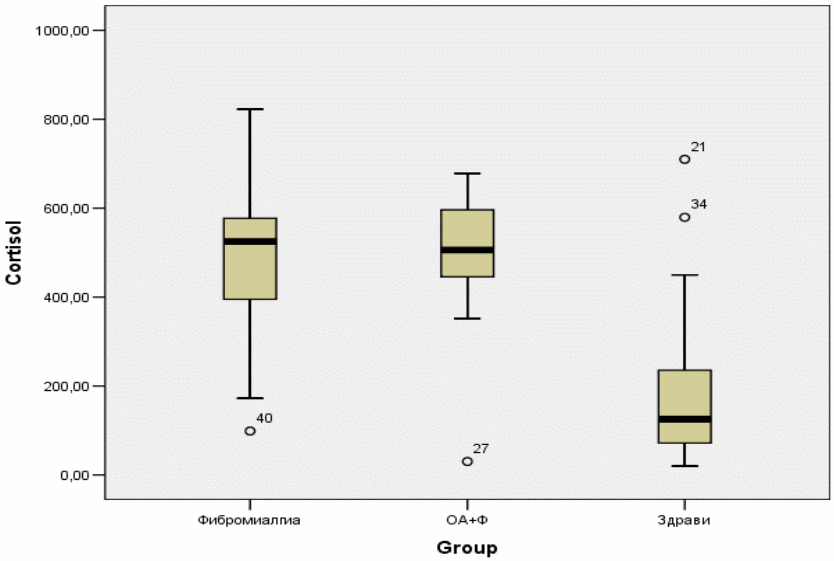
.

TSH	Estradiol	TAT	MAT	Cortisol	IL17
parametric t-test	parametric t-test	Kruskal Wallis	parametric t-test	parametric t-test	parametric t-test
P=0,94	P=0,0051	P=0,0021	P=0,17	P=0,005	P=0,433
No sig .diff	Sig diff ФМ и ФМ/ОА	Sig. Diff. ОА/ФМ спрямо ОА и здрави	No sig diff	Sig diff здрави спрямо ОА/ФМ и ОА	No sig diff

Табл. 33. Концентрации на хормони и интерлевкин-17 при болни и здрави.

Най-значителна е разликата между нивата на кортизол на болните, сравнено със здравите. Приложен е непараметричен тест

за корелация, защото няма нормално разпределение за IL-17 (граф. 25).



Граф. 25. Концентрация на кортизол при болни и здрави (p<0,05)

Проведеното клинично наблюдение и изследването на болните води до практически резултати, свързани с установяването на хипотиреоидизъм като причина за ФМ при повече от 30% от болните. Установява се ясно отчетлива разлика в концентрацията на интерлевкин 17 – по-висока при болни с ФМ, сравнени със здрави контроли. Това показва, че наличието на процес на възпаление е свързано с клиничните показатели при ФМ и то е компонента на смесената болка при ФМ.

24. Резултати от изследване на тригеминални рефлекси при група болни с първична фибромиалгия.

Тригемино-фациален (мигателен) рефлекс. При всички изследвани след супраорбитална електростимулация са отведени

R1 и R2 компоненти. Не се установяват значими разлики в параметрите на рефлекса между двете страни на тялото и между групите пациенти.

Тригемино-тригеминален (масетерен-инхибиторен) рефлекс. При десностранна стимулация на comissura labialis се предизвиква двустранен отговор при всички здрави контроли.

При пациентите с хронично тензионно главоболие се установява удължена латенция за ES1 двустранно, което е статистически значимо при пациентите с преобладаваща страна на главоболието в сравнение с контролната група. По отношение на ES2 се установяват редица промени: при 3 пациенти ES2 липсва, при останалите е редуцирана двустранно. При подгрупата пациенти с преобладаваща страна на главоболието тази редукцията е статистически значима на страната с болка, в сравнение с контролната група. При пациенти с двустранно главоболие без преобладаваща страна редукцията на ES2 е двустранна и статистически значима.

При пациентите с фибромиалгия е удължено латентното време на ES1 двустранно. ES2 се получава със скъсена продължителност (или е редуцирана) двустранно. Абнормните промени са по-силно изразени, отколкото при тензионен тип главоболие.

При пациентите с депресия параметрите за ES1 и на ES2 не се различават от тези при контролната група.

Не се установяват значими разлики в останалите параметри на ES1 и ES2 между двете страни на тялото и между групите.

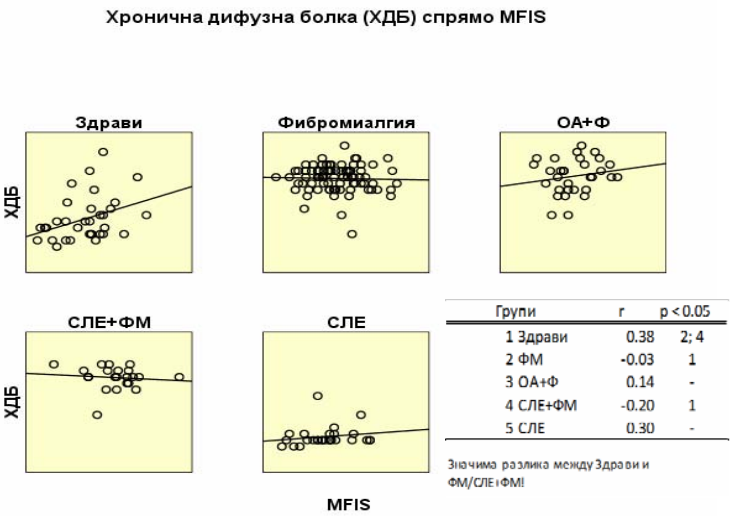
Тригемино-цервикален рефлекс при пациенти с първично главоболие:

При стимулация на n. supraorbitalis се предизвиква двустранен тригемино-цервикален отговор при всички здрави контроли.

При групата пациенти с хронично тензионно главоболие, преобладаващо едностранно, отговорът на страната с по-силно изразено главоболие е със скъсена начална латенция. При групата пациенти с двустранно хронично тензионно главоболие рефлексът е със скъсена начална латенция двустранно.
При групата пациенти с фибромиалгия тригемино-цервикалният рефлекс е със скъсена начална латенция двустранно, в сравнение със здравите контроли.
При групата пациенти с депресия тригемино-цервикалният рефлекс е в норма в сравнение със здравите контроли.
Не се установяват значими разлики в останалите параметри на отговора между двете страни на тялото и между групите.

25. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с хронична умора по MFIS при всички групи болни.

На граф. 26 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с хронична умора по MFIS. Установява се, че статистически значима корелационна връзка има между групите СЛЕ+ФМ и първична ФМ, сравнени със здравите лица, т.е. дифузната болка и хроничната умора много по-силно си взаимодействат, в сравнение със здравите лица. Не се установява статистически значима връзка между групите ОА+ФМ, СЛЕ и здравите лица. Няма статистическа разлика на корелационната зависимост между болните със СЛЕ+ФМ и СЛЕ.

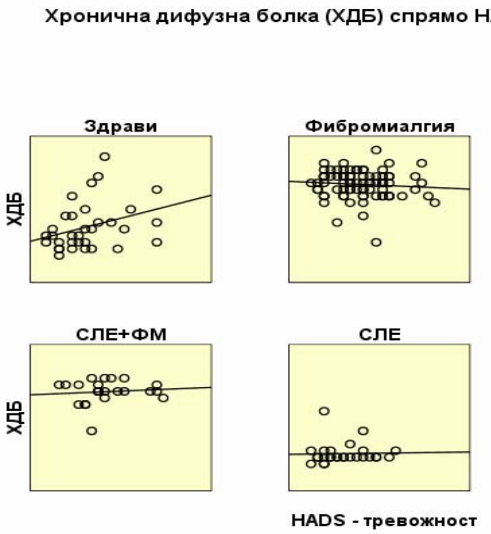


Граф. 26. Многомерен корелационен анализ на дифузна болка с хронична умора по MFIS при всички групи болни и здравите.

26. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с тревожност по HADS при всички групи болни и здравите.

На граф. 27 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на хронична дифузна болка с тревожност по HADS при всички групи болни. Установява се, че статистически значима корелационна зависимост има между групите ОА+ФМ и първична ФМ, сравнени със зравите лица и тази значимост е положителна, т.е. колкото по-слаба е дифузна болка, толкова по-слаба ще бъде тревожността по HADS. Установява се също статистически значима корелационна зависимост в групата ОА+ФМ, сравнена с болните с първична ФМ

Не се установява статистически значима връзка между групите СЛЕ+ФМ, СЛЕ и здравите лица. Няма статистическа разлика на корелационната зависимост между болните със СЛЕ+ФМ и СЛЕ.



Групи	r	p < 0.05
1 Здрави	0.39	2
2 ФМ	-0.12	1; 3
3 ОА+Ф	0.26	2
4 СЛЕ+ФМ	0.09	-
5 СЛЕ	0.18	-

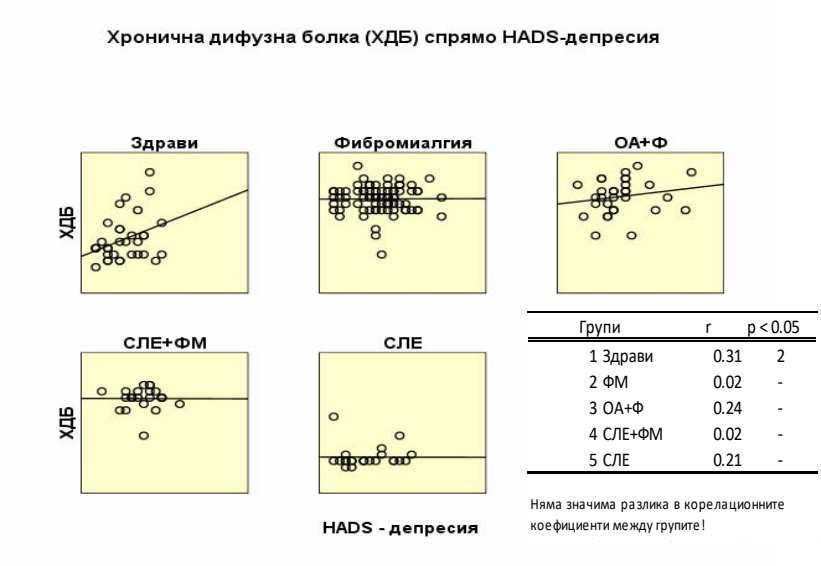
Значима разлика между ФМ и Здрави/ОА+Ф!

Граф. 27. Многомерен корелационен анализ на дифузна болка с тревожност по HADS при всички групи болни и здравите.

27. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с депресия по HADS при всички групи болни и здравите.

На граф. 28 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с депресия по HADS при всички групи болни. Установява се, че статистически значима корелационна зависимост има между здравите и групата на първична ФМ, тази разлика е по-силна между двете групи. Всички зависимости са положителни, т.е. колкото по-силна е дифузна болка, толкова по-силна ще бъде депресията по HADS. Не се установява статистически значима разлика между групите СЛЕ+ФМ, СЛЕ, ОА+ФМ и здравите лица. Няма статистическа

разлика на корелационната зависимост между болните със СЛЕ+ФМ и СЛЕ.

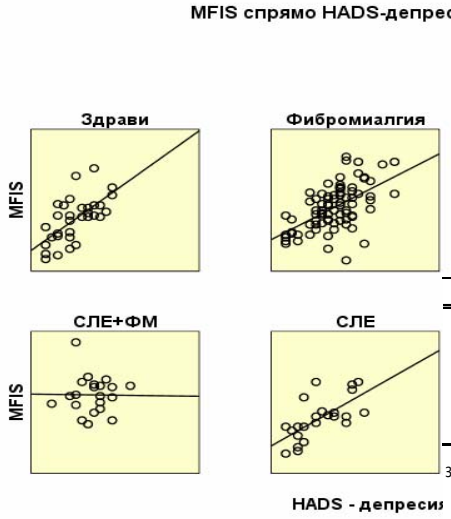


Граф. 28. Многомерен корелационен анализ на дифузна болка с депресия по HADS при всички групи болни и здравите.

28. Резултати от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и депресия по HADS при всички групи болни и здравите.

На граф. 29 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и депресия по HADS при всички групи болни. Установява се, че статистически значима корелационна зависимост има между групата СЛЕ+ФМ, сравнена със зравите лица и тази значимост е положителна, т.е. колкото по-слаба е хроничната умора по MFIS, толкова по-лека ще бъде депресията по HADS. Установява се статистически значима

връзка между групите СЛЕ+ФМ, ОА+ФМ и СЛЕ, което показва, че ФМ е водеща причина за по-висока степен на хронична умора по MFIS и депресия по HADS. В случая СЛЕ не оказва силно влияние върху показателите хронична умора по MFIS и депресия по HADS.



Групи	r	p < 0.05
1 Здрави	0.63	4
2 ФМ	0.55	4
3 ОА+Ф	0.39	5
4 СЛЕ+ФМ	0.03	1; 2; 5
5 СЛЕ	0.76	3; 4

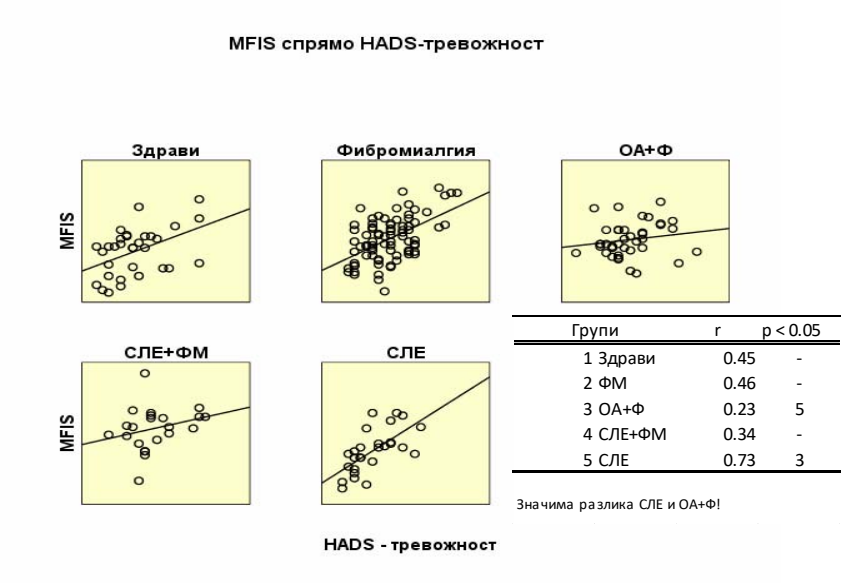
Значима разлика:
1. СЛЕ+ФМ и Здрави/ФМ/СЛЕ
2. СЛЕ и ОА+Ф

Граф. 29. Многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и депресия по HADS при всички групи болни.

29. Резултати от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и тревожност по HADS при всички групи болни и здравите лица.

На граф. 30 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и тревожност по HADS при всички групи болни и здравите. Установява се, че статистически значима корелационна разлика има между групата ОА+ФМ и СЛЕ. Всички корелационни коефициенти са положителни, т.е. колкото по-слаба е хроничната умора по MFIS,

толкова по-лека ще бъде тревожността по HADS. Няма статистически значима разлика между връзката на хронична умора по MFIS и тревожност по HADS между групите болни и здравите лица, което показва, че зависимостта между изследваните показатели е сходна при тези групи.

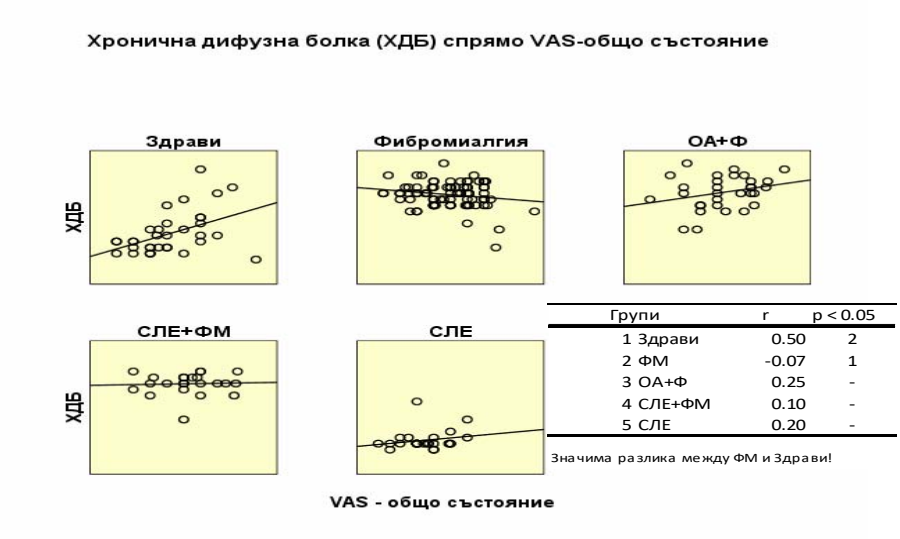


Граф. 30. Многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и тревожност по HADS при всички групи болни и здравите лица.

30. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите.

На граф. 31 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на хронична дифузна болка с общо състояние

по VAS при всички групи болни. Установява се, че статистически значима корелационна зависимост има между групата първична ФМ, сравнена със здравите лица и тази значимост е отрицателна, т.е. колкото по-слаба е хроничната дифузна болка, толкова по-висока ще бъде оценката общо състояние по VAS. По-високата оценка за общото състояние по VAS показва по-добро общо състояние. Не се установява статистически значима връзка между групите СЛЕ+ФМ, ОА+ФМ, СЛЕ и здравите лица. Няма статистическа разлика на корелационната зависимост между болните със СЛЕ+ФМ и СЛЕ.



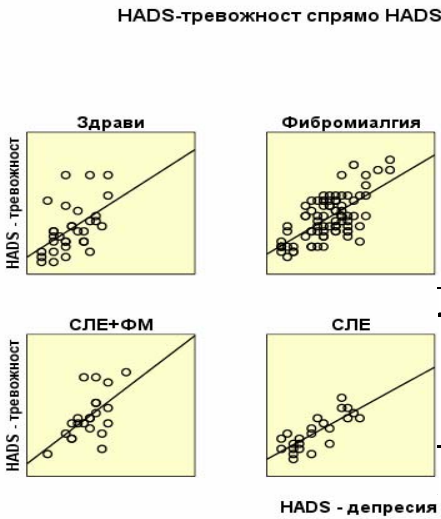
Групи	r	p < 0.05
1 Здрави	0.50	2
2 ФМ	-0.07	1
3 ОА+Ф	0.25	-
4 СЛЕ+ФМ	0.10	-
5 СЛЕ	0.20	-

Значима разлика между ФМ и Здрави!

Граф. 31. Многомерен корелационен анализ на дифузна болка с общо състояние по VAS при всички групи болни.

31. Резултати от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с HADS - депресия при всички групи болни и здравите лица.

На граф. 32 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с HADS - депресия при всички групи болни и здравите лица. Не се установява статистически значима връзка между групите болни, сравнени със зравите лица – зависимостите са подобни при всички групи. Всички корелационни коефициенти на зависимостта между HADS – тревожност и HADS - депресия при групите са силно положителни, т.е. колкото по-силна е тревожността толкова по-силна е депресията.



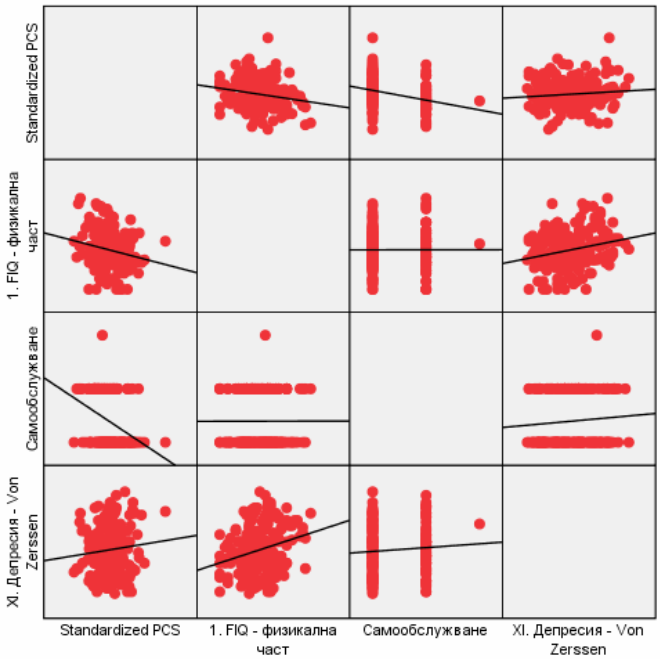
Групи	r	p < 0.05
1 Здрави	0.55	-
2 ФМ	0.58	-
3 ОА+Ф	0.49	-
4 СЛЕ+ФМ	0.53	-
5 СЛЕ	0.75	-

Няма значима разлика в корелационните коефициенти между групите!

Граф. 32. Многомерен корелационен анализ на HADS – тревожност спрямо HADS – депресия при всички групи болни и здравите лица.

32. Резултати от многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при ФМ

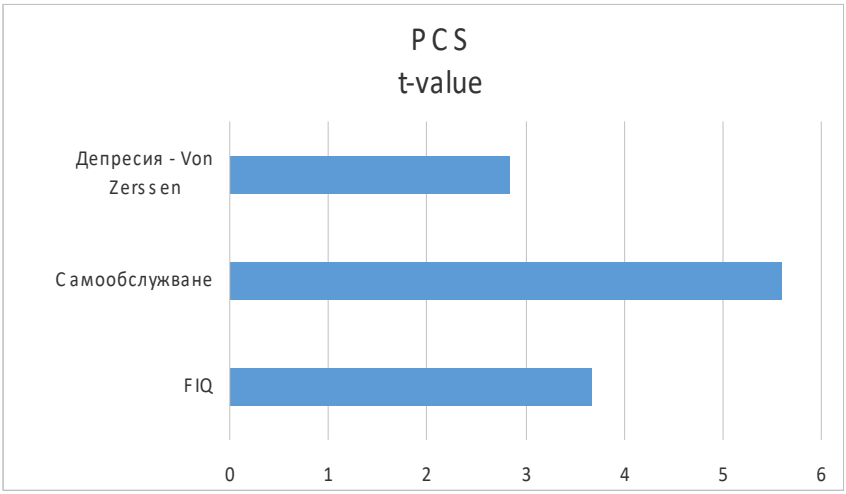
На граф. 33 е представена връзката на част от клиничните прояви при ФМ – самообслужване, влияние на ФМ върху ежедневните активности, депресия по Von Zerssen и обобщения показател за физическо здраве (PCS). Установява се, че всеки клиничен признак допринася за общото състояние на физическото здраве и избраните три клинични характеристики по статистическа значимост $p<0,05$ допринася в малка степен за моделиране на физическо здраве.



Граф. 33. Многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при ФМ

Коефициентът R-square adjusted=0,182 показва каква част от PCS може да се обясни с изградения модел. Тук показателя е много

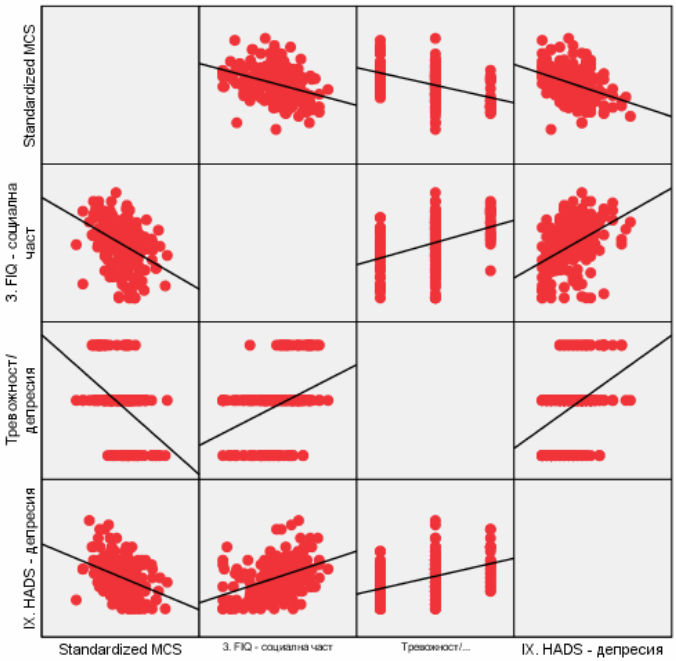
нисък, т.е. моделирането не е достатъчно силно за използването само на клиничните прояви самообслужване, влияние на ФМ върху ежедневните активности и депресия по Von Zerssen за определяне на обобщения показател за физическо здраве (граф. 34)



Граф. 34. Многомерни зависимости на клиничните прояви и PCS при ФМ

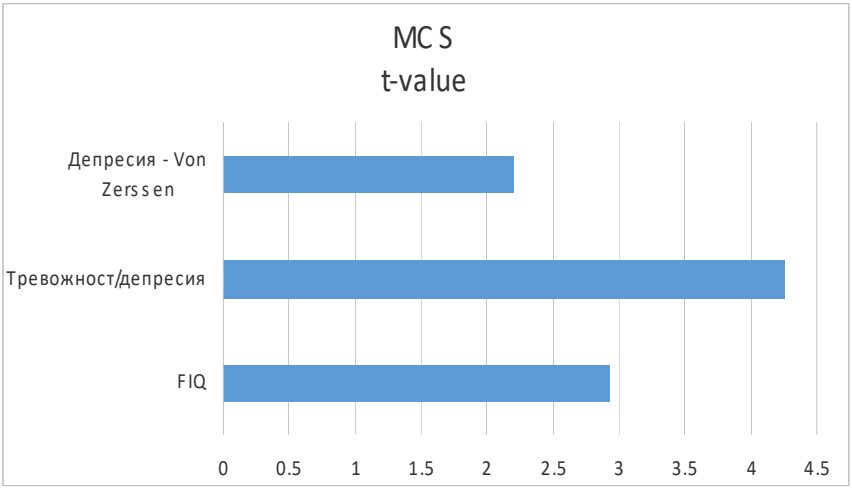
33. Резултати от многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при ФМ

На граф. 35 е представена връзката на част от клиничните прояви при ФМ – депресия/тревожност, влияние на ФМ върху ежедневните активности – социална част, депресия по HADS и обобщения показател за психическо здраве (MCS). Установява се, че всеки клиничен признак допринася за общото състояние на психическото здраве и избраните три клинични характеристики по статистическа значимост $p<0,05$ допринася в малка степен за моделиране на психическото здраве.



Граф. 35. Многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при ФМ

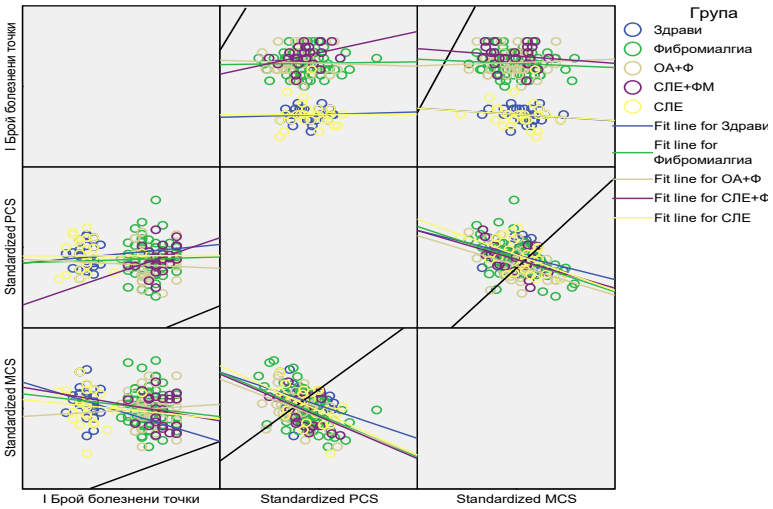
Коефициентът R-square adjusted=0,275 показва каква част от MCS може да се обясни с изградения модел. Тук показателя е много нисък, т.е. моделирането не е достатъчно силно за използването само на клиничните прояви депресия/тревожност, влияние на ФМ върху ежедневните активности – социална част, депресия по HADS за определяне на обобщения показател за психическо здраве (граф. 36)



Граф. 36. Многомерни зависимости на клиничните прояви и MCS при ФМ

34. Резултати от връзка на качеството на живот с болката при ФМ

Резултатите показват, че качеството на живот е резултат от взаимодействието на много фактори с индивидуално влияние и всеки от тях оказва определен процент въздействие върху доброто състояние на болния. Тези взаимодействия между компонентите на физичекото и психическото здраве са изобразени на графика 37.



Граф. 37. Връзка между качество на живот и болката при ФМ.

Резултати от оценка на качеството на живот при болните и здравите

Означения:

PF - Физическа функция

RP-Ограничение на функциите, дължащи се на физически проблеми

BP - Соматична болка

GH - Общо здраве

VT - Умора/ Жизненост

SF - Социален живот

RE - Ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми

MH - Психическо здраве

PCS - Обобщен показател за физическо здраве
MCS - Обобщен показател за психическо здраве

35. Сравнение на физическата функция (PF) между групите болни и здравите лица

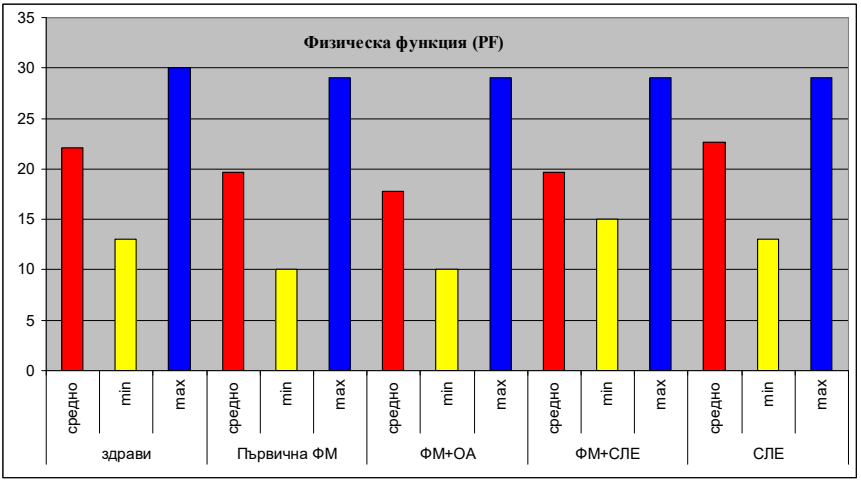
При сравняване на оценката за физическа функция (PF) за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява със здравите (p=0,01), с групата на болните със СЛЕ (p=0,003) и с групата на ОА+ФМ (p=0,046).

При сравняване на оценката за физическа функция (PF) за групата на болните с ОА+ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява със здравите (p=0,000), с групата на болните с първична ФМ (p=0,046).

При сравняване на оценката за физическа функция (PF) за групата на болните със СЛЕ+ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява само с болните със СЛЕ (p=0,02).

При сравняване на оценката за физическа функция (PF) за групата на болните със СЛЕ се установява статистически достоверна разлика се установява с болните с първична ФМ (p=0,003) и с болните със СЛЕ+ФМ (p=0,02).

При сравняване на оценката за физическа функция (PF) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика се установява с групата на болните с първична ФМ (p=0,01) и с групата с ОА+ФМ (p=0,000). Няма достоверна разлика между физическата функция на здравите и групата на болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ (Граф. 38).



Граф. 38. Сравнение на физическата функция (PF) между групите болни и здравите лица

С най-ниски показатели на физическа функция са болните с ОА+ФМ – 17,76±4,75, следвани от болните с първична ФМ – 19,6±4,77, със СЛЕ+ФМ – 19,61±4,06.

С най-добра физическа функция са здравите лица – 22,06±4,99 и болните със СЛЕ - 22,7±4,48.

36. Сравнение на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) между групите болни и здравите лица

При сравняване на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява със здравите (p=0,004), с групата на болните със СЛЕ (p=0,00).

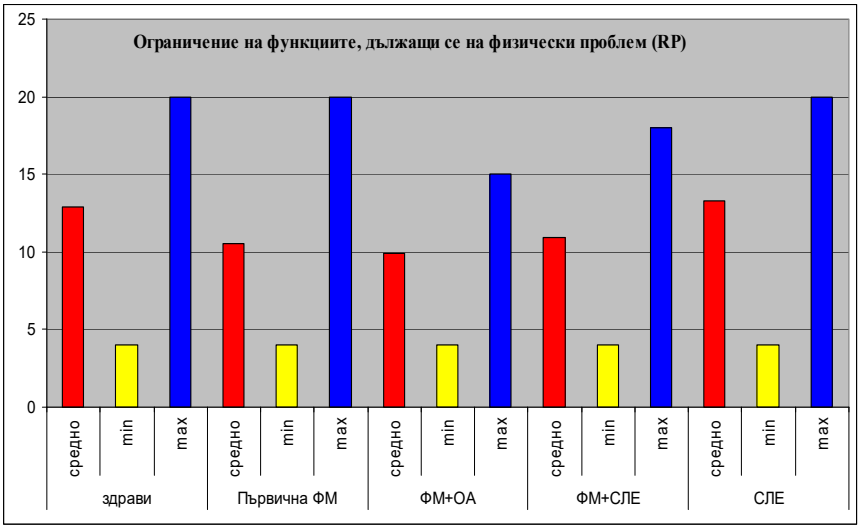
При сравняване на оценката на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) за групата на болните с ОА+ФМ се установява статистически достоверна разлика се

установява със здравите (p=0,001), с групата на болните със СЛЕ (p=0,00).

При сравняване на оценката на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) за групата на болните със СЛЕ+ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява само с болните със СЛЕ (p=0,03).

При сравняване на оценката на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) за групата на болните със СЛЕ се установява статистически достоверна разлика се установява с болните с първична ФМ (p=0,001), с болните с ОА+ФМ (p=0,000) и с болните със СЛЕ+ФМ (p=0,03).

При сравняване на оценката на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика се установява с групата на болните с първична ФМ (p=0,004) и с групата с ОА+ФМ (p=0,001). Няма достоверна разлика между функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) на здравите и групата на болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ (Граф. 39).



Граф. 39. Сравнение на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP)

С най-ниски показатели на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) са болните с ОА+ФМ – 9,92±3,41, следвани от болните с първична ФМ – 10,51±3,79, със СЛЕ+ФМ – 10,95±4,01.

С най-добра физическа функция са здравите лица – 12,87±3,84 и болните със СЛЕ - 13,29±4,51.

37. Сравнение на соматичната болка (BP) между групите болни и здравите лица

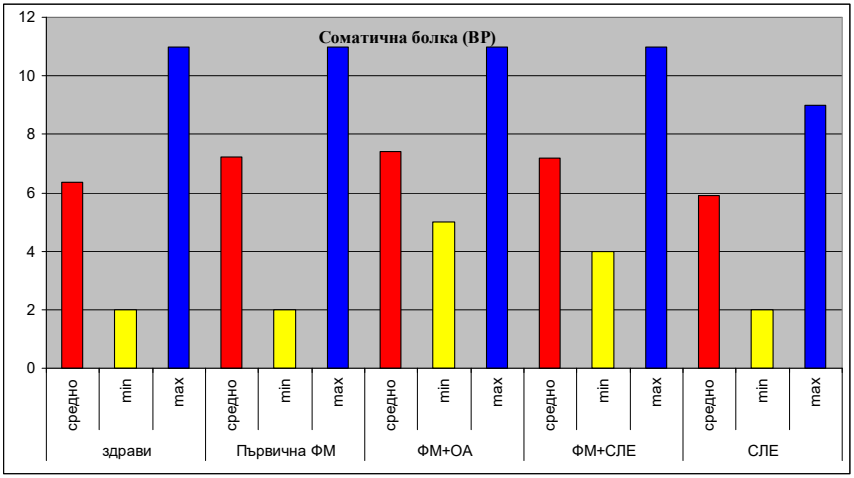
При сравняване на соматичната болка (BP) за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява със здравите (p=0,03), с групата на болните със СЛЕ (p=0,001).

При сравняване на соматичната болка (BP) за групата на болните с ОА+ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява със здравите (p=0,02), с групата на болните със СЛЕ (p=0,001).

При сравняване на соматичната болка (BP) за групата на болните със СЛЕ+ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява само с болните със СЛЕ (p=0,02).

При сравняване на соматичната болка (BP) за групата на болните със СЛЕ се установява статистически достоверна разлика се установява с болните с първична ФМ (p=0,001), с болните с ОА+ФМ (p=0,002) и с болните със СЛЕ+ФМ (p=0,02).

При сравняване на соматичната болка (BP) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика се установява с групата на болните с първична ФМ (p=0,04) и с групата с ОА+ФМ (p=0,02). Няма достоверна разлика между соматичната болка (BP) на здравите и групата на болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ (Граф. 40).



Граф. 40. Сравнение на соматичната болка (BP) между групите болни и здравите лица

С най-слаба соматичната болка (BP) са болните със СЛЕ - 5,88±2,01, следвани от здравите лица – 6,35±2,41, болните със СЛЕ+ФМ – 7,17±1,8, с първична ФМ – 7,22±1,82, ОА+ФМ – 7,42±1,51.

38. Сравнение на общото здраве (GH) между групите болни и здравите лица

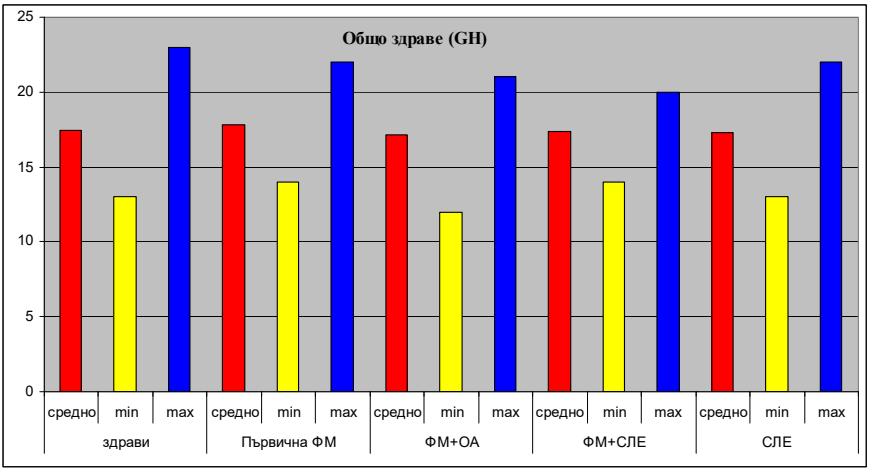
При сравняване на общото здраве (GH) за групата на болните с първична ФМ не се установява статистически достоверна разлика с останалите болни и здравите, но най-силно е различието се установява със здравите (p=0,42), с групата на болните със СЛЕ+ФМ (p=0,4).

При сравняване на оценката на общото здраве (GH) за групата на болните с ОА+ФМ не се установява статистически достоверна разлика но най-голяма е разликата със групата на болните с първична ФМ (p=0,11) и със здравите (p=0,55).

При сравняване на оценката на общото здраве (GH) за групата на болните със СЛЕ+ФМ не се установява статистически достоверна разлика, най-силно е различието с болните с първична ФМ (p=0,4).

При сравняване на оценката на общото здраве (GH) за групата на болните със СЛЕ не се установява статистически достоверна разлика, най-силна е разликата с болните с първична ФМ (p=0,2). Останалите болни имат подобни параметри за общо здраве, като болните със СЛЕ.

При сравняване на оценката на общото здраве (GH) за здравите лица не се установява статистически достоверна разлика. Най-ясна е разликата с групата на болните с първична ФМ (p=4) и с групата с ОА+ФМ (p=55). Няма достоверна разлика между общото здраве (GH) на здравите и всички групи болни. Следователно общите фактори на ежедневието и стресът оказват еднакво влияние върху общото здраве на популацията, независимо дали имат ФМ или нямат (Граф. 41).



Граф. 41. Сравнение на общото здраве (GH)

С най-добро общо здраве (GH) са болните с ОА+ФМ – 17,15±2,2 и болните със СЛЕ - 17,25±2,1, следвани от болните със СЛЕ+ФМ

– 17,25±2,1 и здравите – 17,45±2,4 без достоверна разлика между всички групи.

39. Резултати от сравнение на социалния живот (SF) между групите болни и здравите лица

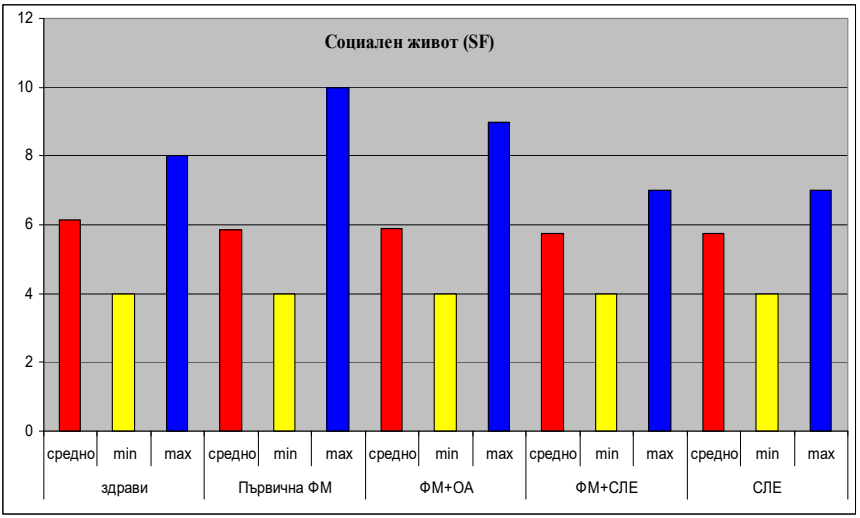
При сравняване на социалния живот (SF) за групата на болните с първична ФМ не се установява статистически достоверна разлика с другите групи, но най-отчетлива е разликата със здравите (p=0,14).

При сравняване на социалния живот (SF) за групата на болните с ОА+ФМ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата със здравите (p=0,28).

При сравняване на социалния живот (SF) за групата на болните със СЛЕ+ФМ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата със здравите (p=0,11).

При сравняване на социалния живот (SF) за групата на болните със СЛЕ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата със здравите (p=0,1).

При сравняване на социалния живот (SF) за здравите лица не се установява статистически достоверна разлика. Най-ясна е разликата с групата на болните със СЛЕ (p=0,1) и с групата със СЛЕ+ФМ (p=0,11). Няма достоверна разлика между социалния живот (SF) на здравите и групите на всички болни (Граф. 42).



Граф. 42. Резултати от сравнение на социалния живот (SF) между групите болни и здравите лица

С най-добър социален живот (SF) са здравите 6,13±0,8, болните със ОА+ФМ - 5,89±0,89, следвани от болните с първична ФМ – 5,85±0,97, болните със СЛЕ – 5,74±0,86, със СЛЕ+ФМ – 5,73±0,75.

40. Резултати от сравнение на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) между групите болни и здравите лица

При сравняване на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява със здравите (p=0,004), с групата на болните със СЛЕ (p=0,008).

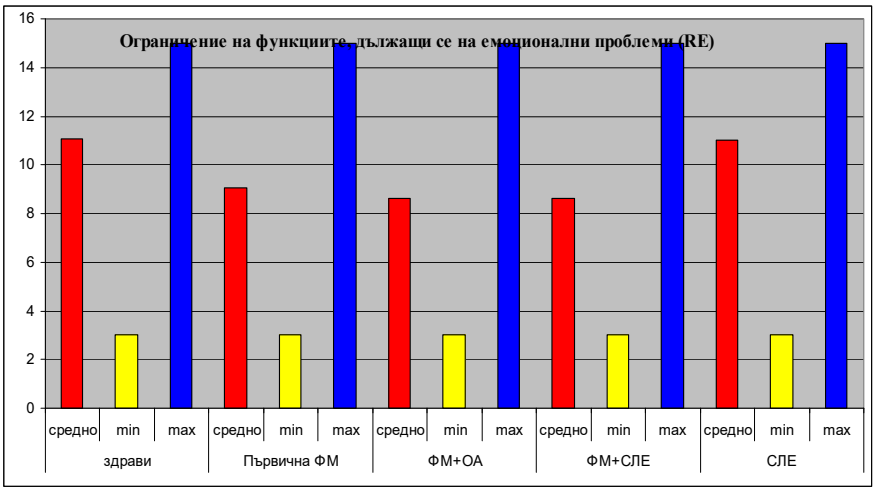
При сравняване на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) за групата на болните с ОА+ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява със здравите (p=0,002), с групата на болните със СЛЕ (p=0,004).

При сравняване на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) за групата на болните със СЛЕ+ФМ

се установява статистически достоверна разлика се установява само с болните със СЛЕ (p=0,01), следвани от групата на здравите (p=0,006).

При сравняване на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) за групата на болните със СЛЕ се установява статистически достоверна разлика се установява с болните с първична ФМ (p=0,008) и с болните със СЛЕ+ФМ (p=0,01) и с групата с ОА+ФМ (p=0,004).

При сравняване на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика се установява с групата на болните с първична ФМ (p=0,004), с болните със СЛЕ+ФМ (p=0,007) и с групата с ОА+ФМ (p=0,002) (Граф. 43).



Граф. 43. Резултати от сравнение на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) между групите болни и здравите лица

С най-слабо ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) са здравите лица – 11,06±3,5, болните

със СЛЕ - 11±3,13, следвани от болните първична ФМ – 9,06±3,24, с ОА+ФМ – 8,6±3,28, СЛЕ+ФМ – 8,6±3,16.

41. Резултати от сравнение на психическото здраве (МН) между групите болни и здравите лица

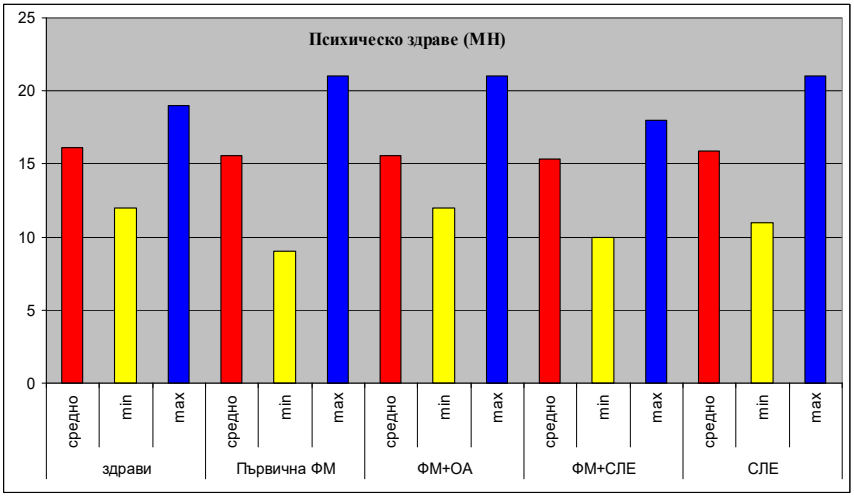
При сравняване на психическото здраве (МН) за групата на болните с първична ФМ не се установява статистически достоверна разлика между групите. Най-голяма е разликата със здравите (p=0,25), с групата на болните със СЛЕ (p=0,47).

При сравняване на психическото здраве (МН) за групата на болните с ОА+ФМ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата със здравите (p=0,28), с групата на болните със СЛЕ (p=0,48).

При сравняване на психическото здраве (МН) за групата на болните със СЛЕ+ФМ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата с групата на здравите (p=0,2) и болните със СЛЕ (p=0,33).

При сравняване на психическото здраве (МН) за групата на болните със СЛЕ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата с групата на болните със СЛЕ+ФМ (p=0,33).

При сравняване на психическото здраве (МН) за здравите лица не се установява статистически достоверна разлика се установява с групите на болните (граф. 44).



Граф. 44. Резултати от сравнение на психическото здраве (МН) между групите болни и здравите лица

Резултатите от оценката на психическото здраве (МН) са близки между отделните групи без статистическа разлика – болните със СЛЕ+ФМ – 15,35±2,34, ОА+ФМ – 15,55±1,94, първична ФМ – 15,59±2,15, с болните със СЛЕ - 15,92±2,28, здравите лица – 16,09±1,72.

42. Резултати от сравнение на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) между групите болни и здравите лица

При сравняване на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика с групата болни с ОА+ФМ (p=0,04).

При сравняване на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) за групата на болните с ОА+ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява със здравите (p=0,001), с групата на болните със СЛЕ (p=0,01), с групата на болните с първична ФМ (p=0,04).

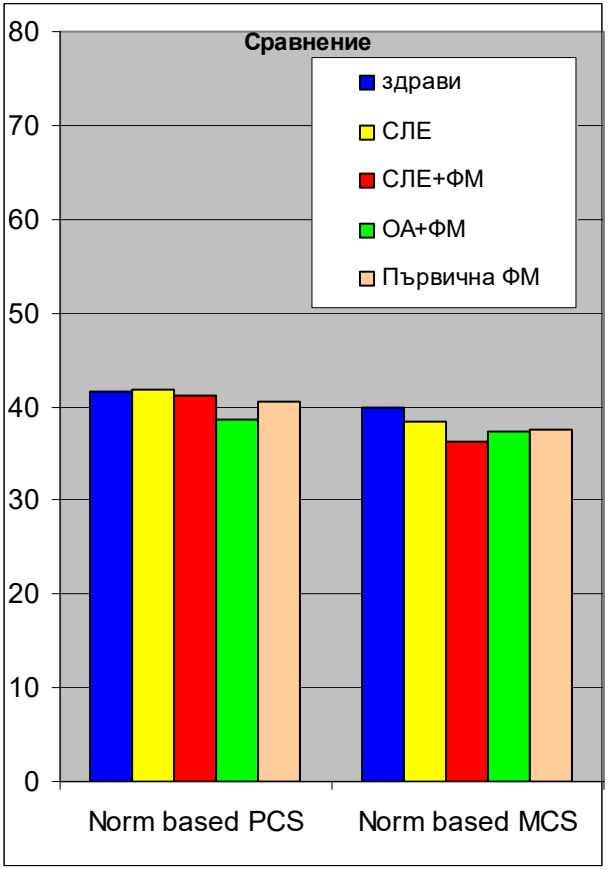
При сравняване на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) за групата на болните със СЛЕ+ФМ не се установява статистически достоверна разлика се с болните и здравите лица.

При сравняване на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) за групата на болните със СЛЕ се установява статистически достоверна разлика се установява с болните с ОА+ФМ (p=0,01).

При сравняване на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика се установява с групата на болните с ОА+ФМ (p=0,01).

Най-ясна е разликата на групата на болните с ОА+ФМ от останалите групи за обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) (Граф.45).

С най-малък брой точки за обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) са болните с ОА+ФМ – 38,65±5,11, следвани от болните първична ФМ – 40,6±4,9, СЛЕ+ФМ – 41,18±4,77, здравите лица – 41,57±4,54, болните със СЛЕ - 41,86±5,36. По-малкият брой точки показва по-лош резултат. Физическото здраве е по-добро при здравите лица и болните със СЛЕ. Фибромиалгията влошава физическото здраве.



Граф. 45. Оценка на качеството на живот чрез обобщените показатели за физическо и психическо здраве при всички групи болни, отнесени към оценката за нормална популация (Norm Based Score)

43. Резултати от сравнение на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) между групите болни и здравите лица

При сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за групата на болните с първична ФМ не се

установява статистически достоверна разлика с болните и здравите лица

При сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за групата на болните с ОА+ФМ не се установява статистически достоверна разлика с болните и здравите. Най-отчетлива е разликата със здравите (p=0,12).

При сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за групата на болните със СЛЕ+ФМ не се установява статистически достоверна разлика се с болните и здравите лица.

При сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за групата на болните със СЛЕ не се установява статистически достоверна разлика. Най-отчетлива е разликата със СЛЕ+ФМ (p=0,24).

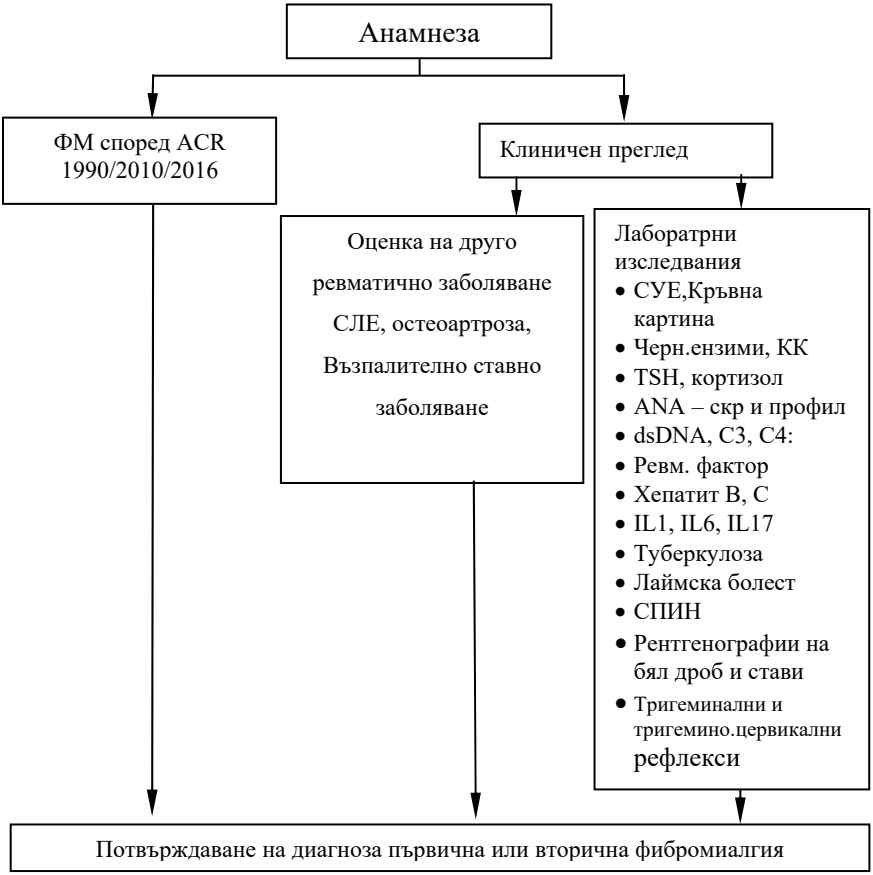
При сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика с групата на болните с СЛЕ+ФМ (p=0,049) (Граф.45).

С най-малък брой точки за обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) са болните със СЛЕ+ФМ – 36,9±6,6, следвани от болните ОА+ФМ – 37,5±5,5, първична ФМ – 37,59±6,06, СЛЕ - 38,5±6,4, здравите лица – 39±4,84. По-малкият брой точки показва по-лош резултат.

Психическо здраве е по-добро при здравите лица и болните със СЛЕ. Фибромиалгията влошава психическо здраве.

Алгоритъм за потвърждаване на диагноза първична или вторична ФМ – изводи от направеното клинично наблюдение при болните с ФМ в България.

Извършва се оценка чрез анамнеза за ревматично заболяване – дегенеративно, възпалително-ставно или системно заболяване на съединителната тъкан, долориметрия, оценка по критериите от 2010/2011 година, пълен клиничен преглед и лабораторни изследвания на болните – хематология, биохимия, имунология, вирусология, хормони, рентгенографии и неврофизиологично изследване на болните (Фиг. 4).



Фигура 4. Алгоритъм за потвърждаване на диагнозата първична или вторична ФМ.

Препоръки за подход и лечение при първична и вторична ФМ

I. Препоръки за клинична оценка на болните с ФМ

1. Препоръчва се измерване на прага на болка за оценка на специфичните болезнени точки според диагностичните критерии за ФМ от 1990 година и успоредна оценка на болезнените области. При липса на долориметър се препоръчва оценка на броя на болезнените области според критериите от 2010/2011 година. Болката трябва да персистира повече от 3 месеца, за да е сигурна диагнозата. Диагностицирането на ФМ може да се извърши с комбинираното използване на критериите на ACR от 1990 година и от 2010/2011 година. Този подход повишава точността на диагнозата. Наличието на дифузна болка е от съществено значение за диагностицирането на болни със съмнение за ФМ.

2. Препоръчва се оценка на придружаващите клинични оплаквания – хронична умора, неосвежаваща почивка, когнитивни проблеми и други оплаквания – соматични оплаквания, депресия, главоболие, за да бъде сигурна и пълна клиничната картина за ФМ, оценка на активността и функционалната способност на болния с подходящи въпросници и скали MFIS, FIQ, SF36, VAS за болка, HADS за депресия и тревожност.

Болезнените точки са полезни за диагностициране на фибромиалгия, когато се оценяват в комбинация с други функционални нарушения, обхванати от критериите за 2010/2011 година. Броят им е свързан с интензивността на някои симптоми, особено с емоционалния стрес. При диагностициране на ФМ трябва да се имат предвид нарушения на съня и промени в умората. Те също трябва да бъдат взети предвид при оценката на тежестта на ФМ.

3. Препоръчва се обстоен клиничен преглед. При първична ФМ той трябва да е нормален с изключение на повишена болезненост в меките тъкани и тригерните точки.

II. Препоръки за потвърждаване на диагнозата първична или вторична ФМ.

4. Препоръчва се оценка чрез анамнеза и преглед на налична документация, клиничен преглед и лабораторни изследвания за системно заболяване на съединителната тъкан, възпалително ставно или дегенеративно заболяване и класифициране на ФМ като първична или вторична.

За тази цел е необходимо изследване на СУЕ, CRP, пълна кръвна картина, TSH, креатинин киназа, АНА-скрининг, С3 и С4, двойноверижнаДНК, ревматоиден фактор, маркери за хепатит, туберкулоза, рентгенографии на бял дроб и периферни стави, ЕНМГ на стволови рефлекси.

5. Препоръчва се анамнестично проучване на болния – пол, възраст, възраст на поява на оплакванията, образование, семейно положение, наличие на допълнителни психологически фактори. Препоръчва се оценка на наличието на придружаващи фактори, обучение на болния на базата на направена оценка на водещите симптоми, тяхната сила.

6. Препоръчва се диагностичните критерии за ФМ на ACR 2010 година да се използват при първоначална оценка за валидиране на клинична диагноза на ФМ, с разбирането, че симптомите варират във времето.

III. Диференциална диагноза

7. Препоръчва се установяване наличието на други заболявания – ревматични болести, депресия, тревожност; неврологични и ендокринни болести.

Фибромиалгията не трябва да се счита за диагноза за изключване, трябва да се обмислят диференциални диагнози с други синдроми или болести със сходни симптоми, както се препоръчва в критериите за 2010/2011 година на ACR.

8. Небходимо е да се направи диференциална диагноза между много заболявания и психически състояния, при които се наблюдава дифузна болка.

9. Препоръчва се лечението и проследяването на болните с ФМ да се извърши от мултидисциплинарен екип - ревматолог, психиатър, психотерапевт, кинезитерапевт и общопрактикуващият лекар. Пациентите и лекарите специалисти трябва да признаят, че генетичните фактори и предишните нежелани събития може да допринасят за развитието на ФМ, но прекомерното фокусиране върху тях може да компрометира грижите за пациентите.

IV. Лечение при ФМ

10. Стратегията за лечение на болните с първична и вторична ФМ трябва да е съобразено с индивидуалните симптоми на пациента, с внимателно наблюдение и редовно проследяване, особено в ранните етапи на болестта.

11. Препоръчва се нефармакологичното лечение да бъде неразделна част от терапевтичния план за управление на ФМ. То е подходящо при ОА+ФМ, всички процедури с умерено физическо натоварване са подходящи при болни със СЛЕ+ФМ. Цели се да се постигне нормално качество на живот и да се намалят болката, депресията и тревожността при тези болни.

12. Всички групи антидепресанти - трициклични, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин могат да се използват за лечение на болка и други симптоми при пациенти с ФМ, като се проследяват внимателно ефективността и страничните им ефекти. Препоръчва се обясняване на болните за

болкомодулиращите ефекти на антидепресантите, за да се разсее концепцията за предимно психологическия им ефект. С най-добър ефект при ФМ са инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин – duloxetine и milnacipran.

13. Препоръчва се прилагането на антиепилептични аналгетици при първична и вторична ФМ с добър ефект върху хроничната болка.

14. Препоръчва се прилагане на нестероидни противовъзпалителни средства в кратки курсове при активирана ОА+ФМ.

15. Лечението с опиоидни аналгетици, започващо със слаб опиоид, като трамадол, трябва да бъде запазено за лечение на пациенти с умерена до силна болка, които нямат ефект от други медикаменти.

16. Комбинирана терапия. Duloxetine може да се комбинира с pregabalin, gabapentin, baclofen и stresam с потенциране на положителния ефект върху болката, депресията и тревожността. Няма противопоказания за комбинираното прилагане на duloxetine, milnacipran, pregabalin, gabapentin, baclofen и stresam с кортикостероиди и имуносупресори. Препоръчваме изброените медикаменти за лечение на ФМ+СЛЕ с добър ефект върху вторичната ФМ.

В нашата клинична практика препоръчваме tramadol 37,5 mg/325 mg paracetamol до 4 таблети дневно самостоятелно или в комбинация с duloxetine, milnacipran, pregabalin, gabapentin, baclofen, stresam с комплексен ефект при първична и вторична ФМ.

V. Проследяване на болните с първична и вторична ФМ

17. Препоръчва се да се извършва от лекар ревматолог всеки месец през първите 3 месеца от поставяне на диагнозата за проследяване на клиничното състояние и ефекта от лечението върху ФМ и върху основното ревматично заболяване при вторична ФМ.

Препоръчва се да се има предвид, че фактори като пасивност, лош самоконтрол от болния и силно разстройство на настроението

могат да окажат отрицателно влияние върху резултата от лечението.

VI. Проследяване на болните с ФМ

18. Препоръчва се лекарите да убедят болните с ФМ да останат в работната следа с оптимална производителност, тъй като резултатът от лечението обикновено е по-благоприятен за работещите. Пациентите с продължително болнично лечение трябва да бъдат насърчавани да участват в подходяща програма за рехабилитация с акцент върху подобряването на болката, функциятаи качеството на живот, включително връщане на работа.

Достъпът до грижи и специализиран преглед от ревматолог не е еднакъв във всички райони на България, необходимо е хармонизиране на лечението с клиничните условия. Препоръките са насочени към пълния спектър на ФМ, основани на теоретични доказателства и резултатите от проведеното клинично проследяване при първична и вторична ФМ. Те трябва да предоставят насоки за рационалното лечение на ФМ, като се вземат предвид перспективите на пациента. Тези препоръки ще помогнат на специалистите ревматолози да се погрижат за тези пациенти с положителен подход, който възстановява качеството на живот, психическото и физическо здраве и работоспособността им.

VII. ОБСЪЖДАНЕ:

Фибромиалгията се характеризира с хронична мускулно-скелетна болка (психогенен ревматизъм, мекотъканен ревматизъм) и придрущаващи оплаквания – хронична умора, депресия, тревожност, социална претовареност и многобройни автономни нарушения (4,10). Тя се причинява от промяната на сложни механизми на централно-нервна и нервно-ендокринна регулация. Според критериите от 2010/2011 година основната клинична характеристика на ФМ е дифузната болка в определени области от тялото и четири основни придружаващи клинични симптоми.

След като в нашата работа с болни с първична и вторична ФМ са оценени комплексно клиничните оплаквания и симптоми, спокойно можем да използваме всички препоръки на EULAR и да приложим най-подходящото лечение като монотерапия или комбинирано лечение за ФМ.

Резултатите от направените клинични проучвания с различни медикамнети за лечение на ФМ за периода 2007-2016 година, дава възможност с актуализираните препоръки на EULAR от 2016 година спокойно да се диагностицират и лекуват болните с ФМ. Сравнени с препоръките от 2007 година няма концептуални различия. Комплексното познаване на ФМ включва изследване на болката, физическата функция и психо-социалното състояние на болните. Прилагането на критериите за диагноза ФМ и медицинския преглед са основните опорни точки за поставянета на диагноза първична ФМ или вторична ФМ при други болести, които са класифицирани според специфични критерии и маркери за болестна активност.

В нашата работа е изследвана концентрацията на хормони на щитовидната жлеза, кортизол при болни с ФМ. Установява се, че хипотиреоидизъм има при 30% от болните с ФМ. Препоръчително

е тяхното изследване преди и след лечението, за да се установи динамиката им. В този случай може да се разчита на данните от посочените лабораторни изследвания, за да се прецени ефекта от лечението.

В нашата разработка се проследяват всички клинични симптоми, придружаващи ФМ – умора, депресия, тревожност, социална претовареност. Те са част от клиничната картина на болните с ФМ. Управлението и лечението на ФМ е с цел да се подобри качеството на живот на тези болни с балансирано фармакологично и нефармакологично лечение според интензивонстта на болката и всички оплаквания при ФМ.

Wolfe F. предлага класификационните критерии за ФМ от 1990 да бъдат използвани от ревматолозите за идентифициране на диагнозата. Те са достатъчно точни, защото има обективен метод – долориметрия. Трите симптома, най-характерни за ФМ – болка, умора и промени в съня, е валидна от 93 до 100% според лекарите и от 91 до 100% според пациентите. Резултати от проучването на Choy E. са в подкрепа на включването и на други клинични симптоми при проследяването на пациентите с ФМ – болка, скованост, умора, промени в съня, оценка на пациента за общото му състояние и свързаните с това промени в качеството на живот. Други автори предлагат скор за ФМ, основан на промени в тревожността или склонност към депресия, болка, промени в съня и функционирането на пациента (Wolfe F.). Новите критерии от 2010/2011 са по-достъпни за лекарите в първичната медицинска помощ, дават възможност да се идентифицира ФМ с по-голяма успеваемост и да се направи консултация с ревматолог в планов порядък, не по спешност. Това е важно в съвременното общество, защото се увеличава стресът, напрежението и заболеваемостта от ФМ, но специалистите остават трудно достъпни за спешни консултации. Критериите от 2010/2011 година представляват алтернативен метод за диагноза като се обърне внимание на симптомите, които характеризират пълната клинична картина на

фибромиалгията. Тези критерии трябва да бъдат подходящи за използване в първичната медицинска помощ и полезни при проследяване на пациентите във времето и оценяват до каква тежест развиват симптомите на фибромиалгия (SS) (95). Употребата на индекса за дифузно разпространение на болката (WPI>7), комбиниран със скалата на тежест на симптомите (SS>5), както на базата на симптомите на пациента (болка, умора, сън, познание и соматични симптоми), дава възможност за диагностична точност от 90,8% (90,9% чувствителност и 85,9% специфичност) в сравнение с критериите от ACR от 1990 година (182).

В бъдещи клинични наблюдения трябва да се решат въпросите как може да бъде лекуван най-ефикасно болния с ФМ, според неговите клинични характеристики и коя комбинация от медикаменти е най-ефективна според оплакванията на болните. Отговорите на тези въпроси могат да се дадат след събиране на данни от регистри с болни с ФМ, което изисква години.

Предложена е комбинирана терапия при недостатъчен ефект от монотерапията, приложение на немедикаментозни методи на лечение в съчетание с лекарства. Работата с болните с ФМ показва, че лекарите трябва да са по-настойчиви в проследяването и лечението им, да се осъществяват прегледи или телефонни контакти поне веднъж месечно, да се разговаря повече с пациентите. Визитата при ревматолога с продължителност един час оказва силно влияние като обучение на болните за преодоляване на отключващите фактори и като психотерапия. Важно е снемането на подробна анамнеза и достигане до капсулираните проблеми от страна на лекаря. Това има огромно значение за доверието и ефекта от лечението. Комплексното лечение на болните с ФМ цели клинично подобрение и повишаване на качеството на живот.

VIII. ИЗВОДИ

1. Фибромиалгията води до хронична болка и висок брой болезнени точки и болезнени области в групите с ФМ, ОА+ФМ и СЛЕ+ФМ. Този факт доказва нуждата от допълнително лечение на ФМ при болните със системен лупус еритематозус и остеоартроза.
2. Фибромиалгията е самостоятелно заболяване с доказани критерии за диагноза и се проявява независимо от останалите ревматични болести.
3. Средният брой болезнени точки и броят на болезнените области с дифузна болка от критериите за ФМ – 1990 и 2010/2011 година са реални и обективни показатели за оценка на болката при ФМ.
4. При първична и вторична фибромиалгия по-високият брой на областите с хронична дифузна болка е отличителен белег за хронична болка от болните със СЛЕ и здравите.
5. Наличието на статистически достоверна разлика по показателя SS – Severity Scale – сума от точките от допълнителните оплаквания за ФМ по критериите за 2010/2011 година на групите здрави лица и СЛЕ спрямо тези с ФМ доказва наличието на по-интензивни симптоми при болните с ФМ – първична, ОА+ФМ и СЛЕ+ФМ.
6. Наличието на статистически достоверна разлика в резултатите от сравняването на умората по скалите MFIS между здравите и всички групи болни – ФМ, ОА+ФМ, СЛЕ+ФМ, СЛЕ доказва, че ФМ води до хронична умора, независимо от наличието на ревматични болести. Болните със СЛЕ с ФМ и без ФМ показват сходна степен на умора.
7. Болестта фибромиалгия влияе по еднакъв начин върху живота на болните с първична и вторична ФМ въз основа на резултатите от оценката на влиянието на ФМ върху живота на болните (FIQ) с ФМ.

8. ФМ води до депресия и тревожност при болните, независимо от наличието на СЛЕ въз основа на статистически значимо изразени различия за тревожност и депресия при болните ФМ и ФМ+СЛЕ.
9. Наличието на ревматично заболяване СЛЕ или ОА не оказват различно влияние от ФМ върху ежедневните дейности.
10. Социалната претовареност се отразява с влошаване на броя точки при болните с ФМ, сравнени със здравите и болните със СЛЕ. Болните с ФМ оценяват социалните контакти и дейности с отрицателен ефект върху психическото им състояние.
11. Промяната на функцията на щитовидната жлеза при болните е етиологична причина за фибромиалгия. Оценката на тиреоиднтия статус има съществено значение и най-силно влияние върху проявите на автономни нарушения - съдови промени на горни и долни крайници при болни с фибромиалгия.
12. Концентрацията на TSH има достоверно значение за проявите на автономна невропатия при болни с фибромиалгия.
13. Разликата в концентрация на серумния кортизол при болни с и без автоимунен тиреоидит не оказва достоверно влияние върху болката, клиничните прояви и качеството на живот при фибромиалгия.
14. Общото ниво на хормоналния статус показва наличие на частично влияние върху обобщения показател за психическо здраве (MCS) при болни с фибромиалгия.
15. Установяването на ясно отчетлива разлика в концентрацията на интерлевкин 17 – три пъти по-висока при болни с ФМ, сравнени със здрави контроли показва, че наличието на процес на възпаление е свързано с клиничните показатели при ФМ.
16. Наличието на статистически значима връзка между хроничната умора по MFIS и депресията по HADS между групите СЛЕ+ФМ, ОА+ФМ и СЛЕ показва, че ФМ е водеща причина за по-висока степен на хронична умора по MFIS и депресия по HADS.

17. Оценката на зависимостта на клиничните прояви и обобщения показател за физическо здраве (PCS) показва, че всеки клиничен признак допринася за общото състояние на физическото здраве.
18. Данните от изследването на тригеминалните рефлекси при главоболие и фибромиалгия потвърждават ендогенния контрол на болката при фибромиалгия.
19. Скъсяването на латентното време при тригемино-цервикалния рефлекс и намалената продължителност на ES2 на масетерния инхибиторен рефлекс предполагат намаление на инхибиторната активност на стволовите интерневрони при първична фибромиалгия.
20. Проведеното неврофизиологично проучване върху тригеминални рефлекси подържа концепцията за първична стволова дисфункция и централна свръхвъзбудимост на тригеминалните пътища при пациенти с различни видове хронични болкови синдроми.

IX. ПРИНОСИ:

Приноси

1. Методични

1.1. За първи път в България е проведено мащабно клинично сравнително наблюдение за протичането на първична фибромиалгия, сравнена с вторична фибромиалгия при СЛЕ, остеоартроза и контролна група здрави лица..

1. 2. За първи път в България са приложени и двата метода за поставяне на диагноза фибромиалгия - оценка на броя на болезнените точки чрез измерване на прага на болка с долориметър с накрайник 1 kg/cm2 и приложение на критериите на Американския колеж по ревматология за оценка от 2010/2011 година

1. 3. Предложени са въпросници за оценка на придружаващите клинични симптоми при ФМ – умора, тревожност, депресия, социална претовареност, влияние на фибромиалгията върху живота на болните с ФМ, качество на живот.

1. 4. Всички скали за комплексна оценка на клиничните оплаквания са предложени за използване при болните с първична фибромиалгия и вторична при СЛЕ и остеоартроза.

2. Научно-теоретични

Разработена е теорията на изследването на болезнените области и придружаващите клинични оплаквания като част от подхода към анализа и лечението на хроничната болка при други ревматични болести – СЛЕ и остеоартроза с помощта на точни метрични методи и скали.

3. Научно-приложни

3. 1. За първи път се представя сравнително наблюдение на болни с първична и вторична ФМ, в което се оценява разликата на хроничната болка и придружаващите клинични симптоми при болните с първична и вторична ФМ.

3. 2. За първи път са установяват и описват всички корелационни зависимост между клиничните сиптоми и връзката им при първична и вторична ФМ при други ревматични болести – СЛЕ и остеоартроза.

3. 3. За първи път се оценява качеството на живот при болните с първична и вторична ФМ при СЛЕ и остеоартроза.

3.4. За първи път е извършено проучване на влиянието на тиреоидния статус, концентрацията на кортизол, естрадиол и АКТН при болни с ФМ.

3.5. Извършено е проучване на влиянието на концентрацията на интерлевкин 17 върху клиничните прояви при болни с ФМ.

3.6. За първи път се потвърждава ендогенния контрол на болката при ФМ чрез електрофизиологично изследване на тригеминални рефлекси.

3.7. Предложен е алгоритъм за диагноза и лечение на първичната и вторична ФМ след направеното клинично наблюдение

3.8. Предложени са препоръки за подход и лечение при първична и фторична фибромиалгия.

4. Приноси с потвърдителен характер

Потвърждава се, че комплексното използване на критериите за поставяне на диагноза според ACR 1990 и 2010/2011 година оценява пълно клиничните прояви при ФМ.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. Научни публикации в български научни списания и сборници

1. В. Решкова. Венозно приложение на медикаменти за лечение на хроничната болка. Cephalgia. 16; 2; 2014;50-59.
2. В. Решкова. Лечение на болката в ревматологията. Медикарт, Тод. IX, 2015, 6, 41-44
3. В. Решкова, Здр. Каменов, Ант. Гатева, Ад. Цакова, Зл. Коларов, Р. Рашков. Възпаление и тиреоиден автоимунитет при болни с фибромиалгия. Cephalgia. 2017, 19; 2; 8-14.
4. В. Решкова, Р. Рашков, Ив. Миланов. Клинични прояви при болни с първична и вторична фибромиалгия. Cephalgia. 2018, 20; 1; 16-24.
5. В. Решкова. Хронична болка и страдание. Мединфо, 2018, 6, 24-26.

II. Научни публикации в чуждестранни списания на английски език с импакт-фактор

1. V. Reshkova, D. Bogdanova, I. Milanov. Neurophysiological findings in chronic pain syndromes. Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences, приета за печат с протокол 6 / 26. 06. 2018 (IF2017- 0,27)
2. V. Reshkova, R. Rashkov, A. Gateva, Z. Kamenov, I. Milanov. Clinical correlation between hormonal status and autonomic nervous system function in patient with fibromyalgia" Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences, приета за печат с протокол 3 / 26. 03. 2019) (IF2017- 0,27)

III. Участия в научни конгреси, конференции и симпозиуми в България

1. В. Решкова. Клинична картина при фибромиалгия – собствен опит. Българо-руски симпозиум с международно участие, Правец, 10-12 април 2014, Сборник резюмета, 15-16.
2. В. Решкова. Болезнени точки при фибромиалгия. Българо-руски симпозиум с международно участие, Правец, 10-12 април 2014, Сборник резюмета, P14, 45-46.
3. В. Решкова. Лечение на болката при фибромиалгия. Национална конференция по болка. Пловдив, 11-13. 12. 2015.
4. В. Решкова. Хронични болкови синдроми. Национална конференция по болка. Пловдив, 11-13. 12. 2015.
5. В. Решкова, Р. Рашков, З. Коларов, Д. Калинова, А. Гатева, З. Каменов. Клинична корелация между хормоналния статус, функцията на автономната нервна система и клиничната картина при фибромиалгия. Пета юбилейна национална конференция по остеопороза и остеоартроза., 24-26 ноември 2016 година, хотел Регнум, г. Банско. Сборник с резюмета, 27-28 станица.
6. В. Решкова, З. Коларов, Р. Рашков. Качество на живот и прояви на фибромиалгия при болни с други ревматични болести. Пета юбилейна национална конференция по остеопороза и остеоартроза., 24-26 ноември 2016 година, хотел Регнум, г. Банско. Сборник с резюмета, 28-29 станица.
7. В. Решкова. Клинични прояви на фибромиалгия при болни с ревматични болести. Нациенолен конгрес по ревматология, Правец, 31. 05. – 03. 06. 2018. Ревматология. год. XXVI, 2018, 2, 12.
8. В. Решкова. З. Каменов, А. Гатева, А. Цакова, З. Коларов, Р. Рашков. Възпаление и тиреоиден автоимунитет при болни с фибромиалгия. Нациенолен конгрес по ревматология, Правец, 31. 05. – 03. 06. 2018. Ревматология. год. XXVI, 2018, 2, 34
9. В. Решкова. Клинично протичане на първична и вторична фибромиалгия. Национална конференция по болка. Пловдив, 06-09. 12. 2018.

IV. Участия в научни конгреси, конференции и симпозиуми в чужбина

1. V. Reshkova. Diffuse pain syndromes. 5rd Trilateral meeting on osteoporosis and osteoarthritis. Thessalonici, 23. 04.-25. 04. 2014.
2. V. Reshkova, R. Rashkov, D. Kalinova. Evaluation of tender points in patients with fibromyalgia. Osteoporosis international, 2015, volume 61, suppl.1, S120-121. IOF-ECCEO15 European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis 26- 29 march 2015, P207. (IF2015- 3,455)
3. V. Reshkova, R. Rashkov, D. Kalinova. Evaluation of clinical symptoms in patients with fibromyalgia. Osteoporosis international, 2015, volume 61, suppl.1, S121. IOF-ECCEO15 European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis 26-29 march 2015, P208. (IF2015- 3,455)
4. V. Reshkova, R. Rashkov, I. Milanov. Trigeminal nerve reflexes in chronic pain syndromes. Journal of clinical rheumatology, 2016, volume 22, 3, 149. PANLAR 2016, Panama (IF2015- 1,245)
5. V. Reshkova, R. Rashkov. Tender points in fibromyalgia. International Journal of Rheumatic Diseases volume 19, suppl.1, 85, 18th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR), 26-29. 09.2016, Shanghai, China APL16-1312. (IF2015- 1,914)
6. Reshkova V, A. Gateva, R. Rashkov, Z. Kamenov. Thyroid Ststus And Fibromyalgia, Rheumatology, Abs 158, APLAR 2017 and 3rd Annual Conference of the Emirates Society for Rheumatology, October 16 - 20, 2017 Dubai World Trade Center - U.A.E. International Journal of Rheumatic Diseases, 2017, 20, suppl. 1, 17- 131, 45. (IF2015- 1,914)
7. Reshkova V, D. Kalinova, R. Rashkov, Milanov, I. Neurotransmitters and antiviral antibodies against Epstein-Barr virus in fibromyalgia, Abs 159, APLAR 2017 and 3rd Annual Conference of the Emirates Society

for Rheumatology, October 16 - 20, 2017 Dubai World Trade Center - U.A.E. International Journal of Rheumatic Diseases, 2017, 20, suppl. 1, 17- 131, 45. (IF2015- 1,914)
8. Reshkova V, R. Rashkov. IL17, TH17 and autoimmunity. AUTO1-0989. 11 International congress of autoimmunity, Lisbon, 18-20. 05. 2018

V. Участие в изследователски проекти „Грант”

1. Участие в изследователски проект N 237 към Медицински университет София „Грант 2015” на тема „Клинична корелация между хормоналния статус, функцията на автономната нервна система и прага на болката при пациенти с фибромиалгия”

2. Участие в изследователски проект N 420 към Медицински университет София „Грант 2016” на тема „Възпаление и тиреоиден автоимунитет при пациенти с фибромиалгия”.